



# **La fraction amino-terminale du peptide natriurétique de type B pour prédire le devenir des patients ayant une sténose aortique à bas débit**

**Sa supériorité au peptide natriurétique de type B et son rôle pour aider la décision thérapeutique**

**Mémoire**

**Mohamed-Salah Annabi**

**Maîtrise en sciences cliniques et biomédicales**

Maître ès sciences (M.Sc.)

Québec, Canada

© Mohamed Salah Annabi, 2018

**La fraction amino-terminale du peptide natriurétique de  
type B pour prédire le devenir des patients ayant une  
sténose aortique à bas débit**

**Sa supériorité au peptide natriurétique de type B et son rôle pour  
aider la décision thérapeutique**

**Mémoire**

**Mohamed Salah Annabi**

Sous la direction de :

Marie-Annick Clavel, directrice de recherche

Philippe Pibarot, codirecteur de recherche

## RÉSUMÉ

### INTRODUCTION

La stratégie thérapeutique actuelle pour la sténose aortique à bas débit (SA-BD) n'intègre pas la gradation de la sévérité de la maladie du ventricule gauche (SMVG) pour sélectionner les meilleurs candidats au remplacement valvulaire aortique (RVA).

### MÉTHODE

La SMVG a été gradée par le ratio d'activation du peptide natriurétique de type-B (BNP-ratio) et par celui de la fraction N-terminale de son précurseur (NT-proBNP-ratio). Leurs performances pronostiques ont été étudiées séparément puis en comparaison directe (sous-population avec les deux biomarqueurs). Le meilleur biomarqueur a été utilisé pour étudier le bénéfice cardiovasculaire du RVA en fonction de la SMVG.

### RÉSULTATS

Le NT-proBNP-ratio prédisait la mortalité à 12 et 36 mois avec une aire sous la courbe d'efficacité du récepteur ( $ASC_{ER}$ ) à  $0.67 \pm 0.04$  et  $0.66 \pm 0.05$ , respectivement ( $p=0.001$ ). Il a été indépendamment corrélé à la mortalité (risque relatif ajusté [RRa]=1.39, [1.11-1.74],  $p=0.004$ ). Le BNP-ratio était significativement discriminant pour la mortalité à 12 mois seulement et tendait à prédire le temps au décès en utilisant un seuil  $>7.4$  (RRa=2.14 [1.00-4.58],  $p=0.05$ ). La supériorité du NT-proBNP-ratio a été vérifiée en comparaison directe: i) les  $ASC_{ER}$  pour la mortalité à 12 et 36 mois étaient supérieures ( $p<0.009$ ); ii) le NT-proBNP-ratio, contrairement au BNP-ratio, prédisait indépendamment la mortalité; iii) il améliorait significativement l'efficacité prédictive d'un modèle de base (Mb) incluant l'âge, le sexe, la présence de SA réellement sévère (SARS), l'euroSCORE et le RVA ( $p=0.0003$ ); iv) l'index de reclassification nette associé au NT-proBNP-ratio était de 0.71 ( $p=0.008$ ) contre 0.38 ( $p=0.15$ ) pour le BNP-ratio. Enfin, le NTproBNP-ratio  $>11$  prédisait un grand bénéfice de survie par RVA (RRa=0.52 [0.31-0.85],  $p=0.009$ ), tandis qu'avec NT-proBNP-ratio  $<11$ , la survie était excellente sans RVA durant la première année.

### CONCLUSION:

Cette étude démontre pour la première fois que la gradation de la SMVG par le NT-proBNP-ratio, et pas le BNP-ratio, a une grande valeur pronostique dans la SA-BD et peut guider la stratégie thérapeutique.

# TABLE DES MATIERES

RÉSUMÉ .....	iii
TABLE DES MATIERES .....	iv
LISTE DES TABLEAUX.....	vii
LISTE DES FIGURES .....	ix
LISTE DES ABRÉVIATIONS ET DES SIGLES .....	xv
REMERCIEMENTS .....	xviii
AVANT PROPOS .....	xx
INTRODUCTION .....	1
1. La valve aortique normale .....	1
1.1. Anatomie.....	1
1.2. Histologie .....	2
1.3. Physiologie.....	5
2. Sténose aortique.....	5
2.1. Pathogénie.....	5
2.2. Étiologie .....	6
2.2.1. Facteurs cliniques .....	6
2.2.2. La bicuspidie aortique .....	7
2.2.3. Facteurs génétiques.....	7
2.3. Histoire naturelle .....	7
2.4. Fardeau épidémiologique.....	8
2.5. Conséquences physiopathologiques de la sténose aortique .....	8
2.6. Diagnostic clinique de la sténose aortique .....	10
2.7. Évaluation de la sévérité de la maladie.....	11
2.7.1. Distinction entre sévérité clinique et sévérité de l'atteinte valvulaire: .....	11
2.7.2. Évaluation de la sévérité de l'atteinte valvulaire .....	12
2.7.2.1. Sévérité hémodynamique .....	12
2.7.2.1.1. L'aire valvulaire aortique .....	12
2.7.2.1.2. La vélocité maximale et le gradient moyen .....	14
2.7.2.1.3. Autres critères hémodynamiques.....	14
2.7.2.1.4. Limites des critères de sévérité hémodynamiques .....	14
2.7.2.2. Sévérité anatomique.....	15
2.7.3. Sévérité de l'atteinte cardiaque .....	17
2.7.3.1. Atteinte du ventricule gauche (stade 1) .....	18
2.7.3.2. Dilatation auriculaire gauche, insuffisance mitrale et fibrillation auriculaire (stade 2) .....	21
2.7.3.3. Hypertension pulmonaire, fuite tricuspide (stade 3) et dysfonction ventriculaire droite (stade 4) .....	23
2.8. Le remplacement valvulaire aortique .....	24
2.8.1. Le remplacement chirurgical de la valve aortique .....	24
2.8.1.1. Description de la procédure.....	24
2.8.1.2. Choix de la prothèse.....	25
2.8.1.3. Risques liés à la procédure et à la prothèse .....	27
2.8.1.3.1. Mortalité et morbidité opératoire .....	27
2.8.1.3.2. La maladie prothétique.....	28
2.8.2. Le remplacement de la valve aortique transcathéter (RVAT) .....	29
2.8.3. Indications opératoires selon les lignes directrices .....	30

<b>3. Sténose aortique à bas débit (SA-BD)</b> .....	<b>32</b>
3.1. Description d'une entité difficile à prendre en charge .....	32
3.1.1. Phénotype et étiologie de la SA-BD : .....	32
3.1.2. Un défi diagnostique et thérapeutique .....	34
3.2. Sténose réellement sévère ou sténose pseudo sévère ? .....	36
3.2.1. L'épreuve de stress sous dobutamine .....	36
3.2.2. Nouveaux critères de sévérité .....	37
3.2.2.1. L'aire valvulaire projetée à débit transvalvulaire normal (250ml/s) .....	37
3.2.2.2. La charge calcique valvulaire par TACO .....	39
3.3. Absence de stratégie pour guider la décision thérapeutique .....	40
3.3.1. La réserve de flux .....	40
3.3.2. Les peptides natriurétiques de type B .....	43
3.3.2.1. Définition .....	43
3.3.2.2. Synthèse métabolisme élimination .....	43
3.3.2.3. Utilité clinique du BNP et du NT-proBNP .....	44
3.3.2.3.1. BNP/NT-proBNP et insuffisance cardiaque .....	44
3.3.2.3.2. BNP/NT-proBNP et sténose aortique .....	45
3.3.2.3.3. BNP et NT-proBNP sténose aortique à bas débit .....	46
<b>DÉVELOPPEMENT</b> .....	<b>48</b>
<b>4. Objectifs et hypothèses</b> .....	<b>48</b>
4.1. Objectifs .....	48
4.2. Hypothèses .....	48
<b>5. Article inséré</b> .....	<b>49</b>
5.1. Résumé .....	49
5.2. Abstract .....	51
5.3. Introduction .....	52
5.4. Methods .....	53
5.4.1. Population .....	53
5.4.2. True AS severity adjudication .....	53
5.4.3. BNP and NT-proBNP measurements: .....	54
5.4.4. Statistical analysis .....	54
5.5. Results .....	57
5.5.1. Baseline characteristics .....	57
5.5.2. Prognostic value of BNP and NT-proBNP-ratios .....	57
5.5.3. Head-to-head comparison of the prognostic values of BNP and NT-proBNP-ratios .....	62
5.5.4. Survival benefit associated with AVI according to the degree of LV impairment .....	66
5.6. Discussion .....	68
5.6.1. NT-pro BNP's remanence at the basis of its better outcome prediction .....	68
5.6.2. NT-proBNP to guide therapeutic management of CLF-AS .....	70
5.6.3. Limitations .....	71
5.7. Conclusion .....	72
5.8. Supplementary appendix .....	73
<b>DISCUSSION</b> .....	<b>86</b>
<b>6. Gradation de la sévérité de l'atteinte ventriculaire</b> .....	<b>86</b>
<b>7. Le NT-proBNP-ratio : un substitut de la fonction ventriculaire mais aussi de la surcharge disproportionnée</b> .....	<b>86</b>
<b>8. Vers le RVA pour une SA-BD... modérées ?</b> .....	<b>87</b>
<b>9. Intégration du NT-proBNP-ratio dans l'arbre décisionnel des SA-BD et perspectives de recherche</b> .....	<b>88</b>

10. Supériorité du NT-proBNP-ratio par rapport au BNP-ratio .....	89
LIMITATIONS .....	91
CONCLUSION .....	92
RÉFÉRENCES .....	93

## LISTE DES TABLEAUX

	<b>Titre</b>	<b>Page</b>
<b>Tableau 1</b>	Critères de sévérité de la sténose aortique	17
<b>Tableau 2</b>	Facteurs influençant le choix entre prothèse valvulaire aortique mécanique et chirurgicale	26
<b>Tableau 3</b>	Facteurs associés à un surcroît de morbidité et mortalité opératoire suite à un remplacement valvulaire aortique	28
<b>Tableau 4</b>	Les différentes classes de recommandation adaptées selon les lignes directrices de la European Society of Cardiology / European Association of Cardiothoracic Surgery et de l'American Heart Association / American College of Cardiology	31
<b>Tableau 5</b>	Caractéristiques hémodynamiques et ventriculaires gauches typiques des différents types de sténose aortique selon la nouvelle classification hémodynamique adoptée par les lignes directrices et qui tient compte du patron de flux/gradient.	35
<b>Table A1</b>	Receiver operating characteristic curve analysis for the prediction of one and three-year mortality in the BNP-ratio cohort and in the NT-proBNP-ratio cohort.	57
<b>Table A2</b>	Univariate and Multivariate analysis for the prediction of all-cause mortality in BNP and NT-proBNP cohorts.	58
<b>Table A3</b>	Head-to-head comparison of BNP-ratio versus NT-proBNP-ratio in ROC analysis for the prediction of total mortality at one and three years.	62
<b>Table A4</b>	Head-to-head comparison of BNP vs. NT-proBNP in univariate and multivariate Cox proportional hazards regression for the prediction of all-cause mortality.	53
<b>Table S1</b>	Baseline characteristics of the total cohort, the BNP cohort and the NT-proBNP cohort.	74
<b>Supplementary table S2</b>	Baseline characteristics of the head-to-head cohort and comparison between patients who died and those who survived during follow up.	76
<b>Supplementary table S3</b>	Comparative correlation study of baseline characteristics and BNP versus NT-proBNP-ratios.	78
<b>Supplementary table S4</b>	Independent correlates of BNP and NT-proBNP-ratios in multivariate linear regression in the head-to-head cohort.	79

**Supplementary** Baseline characteristic comparison between conservatively managed  
**table S5** patients and those who had an aortic valve intervention.

80



## LISTE DES FIGURES

FIGURE	Page
Figure 1 : Valve aortique telle qu'elle apparaîtrait à son versant aortique sur une coupe passant par les sinus de valsalva au dessus des ostia coronaires, en systole (à gauche) et en diastole (à droite).	1
Figure 2: Valve aortique vue sur une dissection cadavérique après incision dans l'axe ventricule gauche-aorte ascendante, passant entre les feuillets coronaire droit et non coronaire.	2
Figure 3 : Aspect macroscopique des trois feuillets d'une valve aortiques saine fraîchement réséquées.	3
Figure 4 : Un feuillet valvulaire aortique depuis son insertion aortique (à gauche) à son bord libre (à droite). Microscopie optique avec coloration au rouge picrosirius.	3
Figure 5 : Rôle des trois couches histologiques des feuillets dans le fonctionnement valvulaire.	4
Figure 6: Valve aortique normale explorée par échocardiographie en coupe para-sternale long axe en diastole (à gauche, valve fermée) et en systole (à droite, valve ouverte).	5
Figure 7 : Spécimen de valve aortique bicuspide sévèrement calcifiée responsable d'une sténose sévère.	6
Figure 8 : Classification des bicuspidies aortiques selon Sieveres et al.	7
Figure 9 : Courbes de pression aortique et ventriculaire synchrones montrant un excès de pressions ventriculaires en systole par rapport à l'aorte ascendante (zone pleine en rouge), il s'agit du gradient de pression ventriculo-aortique ou transvalvulaire ( $\Delta P$ ).	9
Figure 10 : La classification actuellement admise pour les différents patrons de remodelage ventriculaire gauche.	10

Figure 11 : Échocardiographie d'une sténose aortique en incidence para-sternale grand axe (à gauche) et court axe (à droite). La valve aortique est épaissie et siège d'une remaniement échogène dense correspondant aux nodules fibrocalcique.	11
Figure 12 : Classification des différents groupes de facteurs de risque de décès en présence d'une sténose aortique non traitée.	12
Figure 13 : Estimation de l'aire valvulaire aortique (AVA) à l'aide de l'équation de continuité.	13
Figure 14 : Relation entre l'aire valvulaire (AVA) et le gradient moyen (GM) montrant que 30% des patients ayant une AVA<1,0 cm <sup>2</sup> suggérant une SA sévère ont un gradient < 40 mmHg suggérant une sténose modérée.	15
Figure 15 : Mesure de la charge calcique de la valve aortique en tomographie axiale calculée par ordinateur (TACO).	16
Figure 16 : Gradation de l'atteinte cardiaque en présence d'une sténose aortique selon Généreux et al.	18
Figure 17 : Évaluation du remodelage et de la fonction diastolique du ventricule gauche.	19
Figure 18 : Estimation de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) en échocardiographie par la méthode de Simpson.	20
Figure-19 : Mesure du volume de l'oreillette gauche (OG) et diagnostic électrocardiographique de la fibrillation auriculaire.	22
Figure 20 : Les deux images de droite montrent une échocardiographie en incidence apicale 4 cavités (modifiée pour une focalisation sur le VD) respectivement en diastole (à gauche) et en systole (image du milieu).	24
Figure 21 : Le remplacement valvulaire aortique chirurgical est une intervention à cœur ouvert nécessitant une sternotomie (A) et la mise en place d'une circulation extracorporelle (B). La valve aortique malade est réséquée pour être remplacée par un substitut mécanique (C) ou biologique (D).	25

Figure 22 : Les différents types de prothèses chirurgicales utilisées pour remplacer la valve aortique.	27
Figure 23 : Les deux principaux types de bioprothèses transcathéter. A gauche une bioprothèse implantable par ballon, a droite une bioprothèse auto-déployante	30
Figure 24-a : Forme classique de la sténose aortique (SA) à bas débit.	32
Figure 24-b : Évolution de la FEVG (colonne de gauche) et de l'aire valvulaire aortique (AVA, colonne de droite) sur les 10 années précédant la date (T0) du diagnostic de sténose aortique (SA) sévère.	34
Figure 25 : Distinction entre sténose aortique réellement sévère (SARS) et sténose aortique pseudo-sévère (SAPS) à l'épreuve de stress sous dobutamine.	36
Figure 26 : Détermination par échocardiographie de stress sous dobutamine (ESD) de l'aire valvulaire projetée ( $AVA_{Proj}$ ) à un flux éjectionnel ( $FÉj$ ) normal (250 ml/s).	38
Figure-27 : Méthode simplifiée de calcul de l'aire valvulaire projetée ( $AVA_{Proj}$ ).	39
Figure 28 : Diagrammes de survie Kaplan-Meier comparant les sténose aortiques à bas débit (SA-BD) avec réserve contractile (groupe I) et sans réserve contractile (groupe II), opérés (traits pleins) et non opérés (traits en pointillés ou discontinus) selon Monin et al (1).	40
Figure 29 : Diagrammes de survie Kaplan-Meier comparant les patients opérés (AVR pour aortic valve replacement) et non opérés (no-AVR). En A, tous les patients avec sténose aortique à bas débit (SA-BD). En B, les patients ayant survécu la phase post opératoire immédiate.	41
Figure-30 : Diagramme de survie Kaplan-Meier comparant la mortalité entre les patients ayant une sténose aortique à bas débit avec (ligne continue bleue) et sans réserve de flux (ligne discontinue rouge).	42
Figure 31-a : Activation du gène pré-proBNP suite à l'augmentation de la tension pariétale et sécrétion du BNP et du NT-proBNP.	43

Figure 31-b: Sécrétion cardiaque du peptide natriurétique de type B (BNP) et de la fraction aminoterminal de son précurseur (NT-proBNP) suite à l'induction d'une insuffisance cardiaque aiguë par stimulation cardiaque rapide chez le mouton.	44
Figure 32 : Diagramme de survie Kaplan-Meier montrant l'utilité du ratio d'activation du BNP à stratifier le risque en présence de sténose aortique asymptomatique (FEVG préservée).	46
Figure 33 : La synergie entre la surcharge de pression due à la sténose aortique (SA) et la dilatation du ventricule gauche associée à la dysfonction ventriculaire gauche sur la tension pariétale.	46
Figure 34 : Le BNP à un seuil à 550 pg/ml permet de prédire le devenir des patients ayant une sténose aortique à bas débit (SA-BD) indépendamment de la présence de réserve de flux ( $\Delta SV \geq 20\%$ ).	47
Figure A1: Different sub-cohorts used for statistical analysis. Among the total cohort (n=238), 147 had BNP and 199 had NT-proBNP, these subcohorts were used to separately study the prognostic value of each biomarker's activation ratio. The head-to-head cohort (n=108) i.e. the patients who had both biomarkers, was used to compare BNP-ratio vs NT-proBNP-ratio in head-to-head fashion.	55
Figure A2: Kaplan-Meier survival curves after dichotomizing the BNP cohort with respect to the optimal cutpoint for one-year mortality derived from ROC analysis for BNP-ratio (within the). Adjusted and unadjusted Cox hazard ratios (HR) are also provided.	59
Figure A3: Kaplan-Meier survival curves after dividing the BNP-cohort according to the quartiles of BNP-ratio. HR: Hazard ratio. Adjusted HR: for age, sex, the presence of true severe AS, the treatment at inclusion (aortic valve intervention or conservative management, and the euroSCORE).	60
Figure A4: Kaplan-Meier survival curves after dichotomization of the NT-proBNP cohort with respect to the optimal cutpoint for one-year mortality derived from ROC analysis. HR: Hazard ratio. Adjusted HR: for age, sex, the presence of true severe AS, the treatment at inclusion (aortic valve intervention or conservative management, and the euroSCORE).	61
Figure A5: Kaplan-Meier survival curves after dividing the NT-proBNP-cohort according to the quartiles of NT-proBNP-ratio. HR: Hazard ratio. Adjusted HR: for age, sex, the presence of true	61

severe AS, the treatment at inclusion (aortic valve intervention or conservative management, and the euroSCORE).	
Figure A6: Kaplan-Meier survival curves after dichotomization of the head-to-head cohort with respect to the optimal cutpoint for one-year mortality derived from ROC analysis for NT-proBNP-ratio. HR: hazard ratio. Adjusted HR: for age, sex, the presence of true severe AS, the treatment at inclusion (aortic valve intervention or conservative management, and the euroSCORE).	64
Figure A7: Kaplan-Meier survival curves after dichotomization of the head-to-head cohort with respect to the optimal cutpoint for one-year mortality derived from ROC analysis for BNP-ratio. HR: hazard ratio. Adjusted HR: for age, sex, the presence of true severe AS, the treatment at inclusion (aortic valve intervention or conservative management, and the euroSCORE).	64
Figure A8: Kaplan-Meier survival curves after dividing the head-to-head cohort according to the quartiles of BNP-ratio. HR: hazard ratio. Adjusted HR: for age, sex, the presence of true severe AS, the treatment at inclusion (aortic valve intervention or conservative management, and the euroSCORE).	65
Figure A9: Kaplan-Meier survival curves after dividing the head-to-head cohort according to the quartiles of NT-proBNP-ratio. HR: hazard ratio. Adjusted HR: for age, sex, the presence of true severe AS, the treatment at inclusion (aortic valve intervention or conservative management, and the euroSCORE).	65
Figure A10: Histogram showing the results of the likelihood-ratio test after adding Ln-BNP-ratio, Ln-NT-proBNP-ratio and both to the background Cox survival model-1 (adjusted for age, sex, the presence of true severe AS, the initial treatment [aortic valve intervention or conservative treatment], and the euroSCORE 1.	66
Figure A11: Bivariate Kaplan-Meier survival analysis and multivariate analysis (adjusted for age, sex, true severe aortic stenosis and the euroSCORE) after dividing the NT-proBNP cohort according to the treatment as decided at inclusion (aortic valve intervention or conservative treatment) and the severity of myocardial impairment according to the sensitive NT-proBNP-ratio threshold 11. HR: hazard ratio; AVI: aortic valve intervention; ConRx: conservative management. Adjusted HR: for age, sex, the presence of true severe AS, aortic valve intervention as a time dependent covariate, and the euroSCORE.	67
Figure A12: Kaplan-Meier survival curves under initial conservative management after dichotomization of the NT-proBNP cohort with respect to the NT-proBNP-ratio 11, the most sensitive cutpoint for one-year mortality. HR: hazard ratio. Adjusted HR: for age, sex, the presence of true severe AS, aortic valve intervention as a time dependent covariate and the euroSCORE.	68
Figure A13: Patterns of BNP and NT-proBNP activation from the onset to increasing severity of chronic pressure overload and ensuing heart failure due to aortic stenosis. Due to its much slower plasma clearance, NT-proBNP is less often silent than BNP, explaining its better prognostic value.	69
Figure S1, panel A: BNP-ratio distribution.	83

Figure S1, panel B: NT-proBNP-ratio distribution. 83

Figure S2: Receiver operating characteristic curve analysis for the prediction of one-year (Panel A) and three-year (Panel B) mortality showing the superiority of NT-proBNP-ratio (blue curves) vs. BNP-ratio (red curves) 84

Figure S3: Receiver operating characteristic curve analysis of NT-proBNP-ratio for the prediction of one-year mortality in the overall (Panel A) and the conservatively managed (Panel B) patients from the NT-proBNP cohort. 85

Figure 35 : Place potentielle du NT-proBNP-ratio pour aider la décision thérapeutique en présence d'une sténose aortique à bas débit. 88

## LISTE DES ABRÉVIATIONS ET DES SIGLES

ACC	American College of Cardiology
AHA	American Heart Association
AS	Aortic stenosis
ASC <sub>ER</sub>	aire sous la courbe de l'efficacité du récepteur
AU	Agatston or arbitrary units
AUC	area under the curve
AVA	aire valvulaire aortique; AVA <sub>Repos</sub> : au repos; AVA <sub>MAX</sub> au maximum de l'épreuve de stress
AVA	Aortic valve area; AVA <sub>Rest</sub> at rest - AVA <sub>Peak</sub> at peak stress
AVA <sub>Proj</sub>	Aire valvulaire projetée; Projected aortic valve area
AVI	Aortic valve intervention (i.e. surgical or transcatheter)
AVK	anti-vitamines K
BNP	peptide natriurétique de type B; B-type natriuretic peptide
BVA	bicuspidie de la valve aortique
CCVA/DCVA	charge/densité calcique de la valve aortique
CEC	circulation extracorporelle
CKD	chronic kidney disease
CLF-AS	classical low-flow aortic stenosis
ConsRx	conservative management
CT-AVC	aortic valve calcification score by computed tomography
CV	compliance valvulaire
DC	Doppler continu
DP	Doppler pulsé
DSB	dégénérescence structurelle bioprothétique
DSE	dobutamine stress echocardiography
DTD/DTS	diamètre télédiastolique/télésystolique
EPR	épaisseur pariétale relative
ESC/EACTS	European society of Cardiology/European society of cardiothoracicsurgery
ESD	épreuve de stress sous dobutamine
ETO	échocardiographie transœsophagienne
ETT	échocardiographie transthoracique
EuroSCORE	European system for cardiac operative risk evaluation
FÉj	flux éjectionnel

FEVG	fraction d'éjection ventriculaire gauche
GM	gradient moyen
HVG	hypertrophie ventriculaire gauche
HR	Hazard ratio
IM	insuffisance mitrale
IRM	imagerie par résonance magnétique
IT	insuffisance tricuspide
ITV	intégrale temps-vitesse
LDL	low density lipoprotein ou lipoprotéine de faible densité
LPa	Lipoprotéine (a)
LV	Left ventricle/Left ventricular
LVEF	Left ventricular ejection fraction; $LVEF_{Rest}$ at rest - $LVEF_{Peak}$ at peak stress
MCA	maladie coronarienne athérosclérotique
MG	Mean transvalvular gradient
NRI	net reclassification index
NT-proBNP	fraction aminoterminal du propeptide natriurétique de type B; Aminoterminal proB-type natriuretic peptide
OAP	œdème aigu du poumon
OG	oreillette gauche
PAC	pontage aorto-coronaire
PVC	prothèse valvulaire aortique
RF	réserve de flux
ROC	receiver operating characteristics
RRa	risque relatif ajusté
RVA(C/T)	remplacement valvulaire aortique (chirurgical/transcathéter)
S/TAVR	surgical/transcatheter aortic valve replacement
SA(-BD)	sténose aortique (à bas débit)
SARS/SAPS	sténose aortique réellement sévère/pseudosévère
SGL	strain global longitudinal
SMVG	sévérité de la maladie ventriculaire gauche
STS	society of thoracic surgery
T/PSAS	true/pseudo severe aortic stenosis
TAC	traitement anticoagulant
TACO	tomographie axiale calculée par ordinateur



TAPSE	tricuspid annular plane systolic excursion/excursion annulaire tricuspide systolique
TC	traitement conservateur
TÉj	temps éjectionnel
TOPAS	étude True Or Pseudosevere Aortic Sténosis
UA	unités arbitraires ou unités d'Agatston
VD	ventricule/ventriculaire droit(e)
VÉj	volume éjectionnel
VG	Ventricule/ventriculaire gauche
V <sub>MAX</sub>	vitesse maximale transvalvulaire aortique
VTS/VTD	volume télésystolique/télédiastolique

## REMERCIEMENTS

*A mon équipe,*

*A Marie-Annick et Philippe qui ont cru en moi*

*A mes camarades étudiants et fellows dont la compagnie a agrémenté mon parcours*

*A tous les membres du lab et je pense aux professionnelles de recherche et aux membres du secrétariat*

*A ma famille, à mon épouse et à mon fils*

« Never underestimate the vital importance of finding early in life the work that for you is play. This turns possible underachievers into happy warriors»

Ken Robinson, *The Element: How Finding Your Passion Changes Everything*

Sir Kenneth Robinson est un expert en éducation mondialement reconnu. D'après son analyse, l'aptitude à une activité dépend autant de la qualité de son apprentissage par l'individu que de son affinité naturelle vis à vis de cette activité. Il appelle ainsi à trouver son élément, c'est à dire à être à l'écoute de ses aspirations naturelles dans ses choix professionnels, afin de réaliser l'épanouissement personnel. L'idéal étant de faire en sorte de gagner sa vie en faisant ce que l'on aime faire.

C'est la quête de mon élément qui a motivé le projet de traverser l'atlantique et d'effectuer une maîtrise ici à l'Institut Universitaire de Cardiologie et de Pneumologie de Québec, Université Laval.

Après deux années dans le centre de recherche, ais-je trouvé mon élément ? J'ai la conviction que **oui**. L'objectif est maintenant de réaliser l'idéal décrit par Ken Robinson, vivre de ma passion.



## AVANT PROPOS

L'article inséré dans ce mémoire est actuellement en processus de révision au Journal of the American College of Cardiology, en voici les auteurs :

Mohamed-Salah Annabi, MD <sup>1</sup>	Préparation de la base de données; Analyse statistique; Rédaction de l'article et du mémoire
Jutta Bergler-Klein, MD <sup>2</sup>	Co-investigatrice; recrutement et suivi des patients
Abdellaziz Dahou, MD, PhD <sup>1</sup>	Recrutement et suivi des patients
Ian G. Burwash, MD <sup>3</sup>	Co-investigateur
Géraldine Ong, MD, MSc <sup>1</sup>	Rédaction de l'article
Lionel Tastet, MSc <sup>1</sup>	Analyse statistique
Ezequiel Guzzetti, MD <sup>1</sup>	Rédaction de l'article
Stefan Orwat, MD <sup>4</sup>	Co-investigateur
Helmut Baumgartner, MD <sup>4</sup>	Co-investigateur
Philip Bartko, MD <sup>2</sup>	Co-investigateur
Julia Mascherbauer, MD <sup>2</sup>	Co-investigateur
Gerald Mundigler, MD <sup>2</sup>	Co-investigateur
Philippe Pibarot, DVM, PhD <sup>1</sup>	Investigateur principal
Marie-Annick Clavel, DVM, PhD <sup>1</sup>	Investigatrice principale

<sup>1</sup> Institut Universitaire de Cardiologie et de Pneumologie, Université Laval, Québec, Canada

<sup>2</sup>Department of Internal Medicine II, Division of Cardiology, Medical University of Vienna, Vienna, Austria  
Vienna General Hospital, Vienna, Austria,

<sup>3</sup>Ottawa Heart Institute, Ottawa, ON, Canada,

<sup>4</sup>Division of Adult Congenital and Valvular Heart Disease, Department of Cardiovascular Medicine, University Hospital Muenster, Muenster, Germany

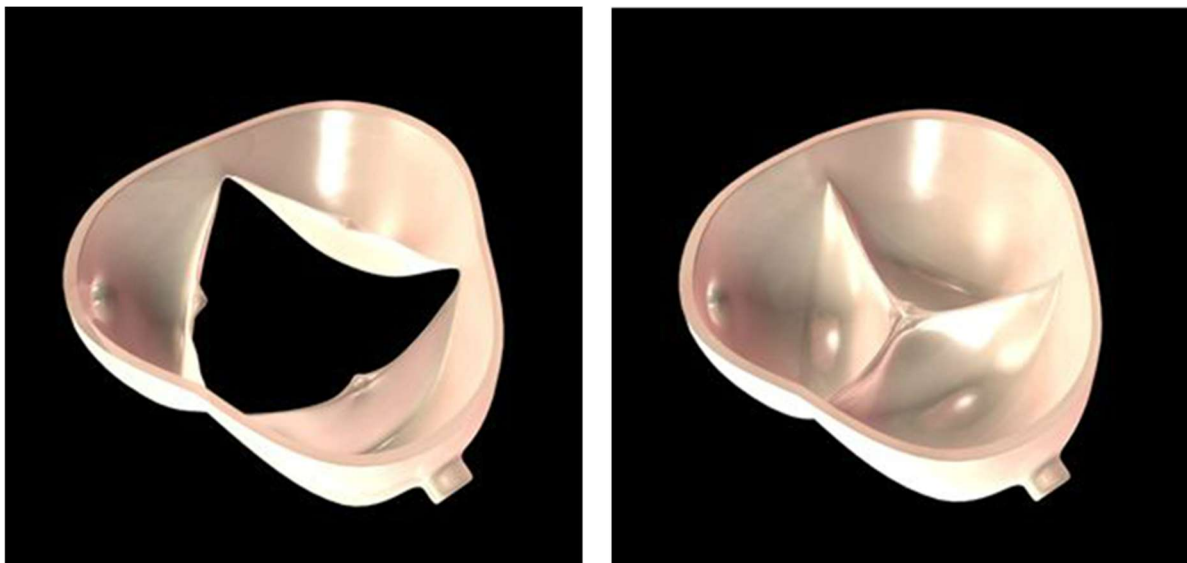
## INTRODUCTION

### 1. La valve aortique normale

Le cœur est un muscle creux qui joue le rôle de pompe pulsatile. Lors d'un cycle cardiaque (vidéo): 1) le ventricule gauche (VG) se dilate pour recevoir le sang veineux pulmonaire oxygéné en provenance des poumons, c'est la diastole; 2) il se contracte pour éjecter ce sang dans la circulation artérielle via l'aorte ascendante et perfuser les tissus en nutriments et en oxygène, c'est la systole. Simultanément, le ventricule droit effectue le même cycle mais reçoit le sang désoxygéné en provenance des tissus pour l'éjecter dans la circulation pulmonaire afin d'être oxygéné.

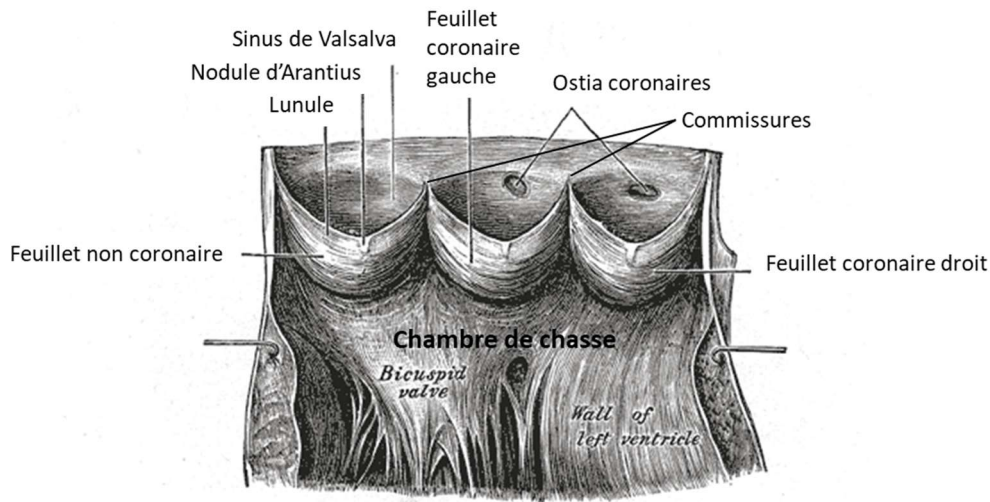
Le rôle des quatre valves cardiaques est de réguler le flux sanguin depuis son entrée jusqu'à sa sortie du cœur afin d'assurer une circulation sanguine normale. Située à la jonction entre le ventricule gauche et l'aorte ascendante, la valve aortique a pour rôles : 1) en systole, d'être permissive à l'éjection ventriculaire gauche vers l'aorte; 2) en diastole, d'être étanche au retour de sang vers le VG. Son fonctionnement normal est essentiel au bon fonctionnement cardiaque.

#### 1.1. Anatomie



**Figure-1 : Valve aortique telle qu'elle apparaîtrait à son versant aortique sur une coupe passant par les sinus de Valsalva au dessus des ostia coronaires, en systole (à gauche) et en diastole (à droite). Offert en ligne gratuitement : [http://pie.med.utoronto.ca/PIE/PIE\\_whatWeDo\\_valves.html](http://pie.med.utoronto.ca/PIE/PIE_whatWeDo_valves.html)**

La valve aortique est composée de trois feuillets (antérieure droit [ou coronaire droit], antérieure gauche [ou coronaire gauche] et postérieure [ou non coronaire]) attachés à un anneau. Les trois feuillets sont de forme semi lunaire et de taille quasiment identique. Leur concavité est du côté aortique et ils sont attachés en nid de pigeon à la racine aortique. Leurs versants aortiques sont en continuité avec les sinus de Valsalva (ou naissent les artères coronaires), de sorte que l'ensemble sinus-feuillet forment un saccule qui se remplit de sang en diastole, entraînant la coaptation des feuillets sur une zone appelée lunule. Les trois lignes de coaptations se terminent sur la racine aortique par les trois commissures de la valve aortique.



**Figure 2: Valve aortique vue sur une dissection cadavérique après incision dans l'axe ventricule gauche-aorte ascendante, passant entre les feuillets coronaire droit et non coronaire.**

**Henry Gray, Anatomy of the Human Body.**

L'anneau de la valve aortique est virtuel et constitue la jonction ventriculo-aortique. Il a la forme d'une couronne à trois sommets reliés entre eux par les trois demi cercles que forment les bords d'insertion des trois feuillets semi lunaires. Il occupe de ce fait toute la hauteur de la racine aortique. Les trois sommets de l'anneau sont attachés à la jonction sinotubulaire et servent de point d'attache des commissures valvulaires (2). Par sa base qui est matérialisée par les nadirs des feuillets, il est en continuité avec le squelette fibreux de la base cardiaque qui réunit les anneaux des deux valves auriculoventriculaires (mitrale et tricuspide). Ce squelette comprend le trigone aorto-mitral qui relie en postérieur le feuillet non coronaire à l'anneau mitral. En antérieur, le feuillet coronaire droit est attaché à la portion membraneuse du septum interventriculaire (Schéma écho + spécimen).

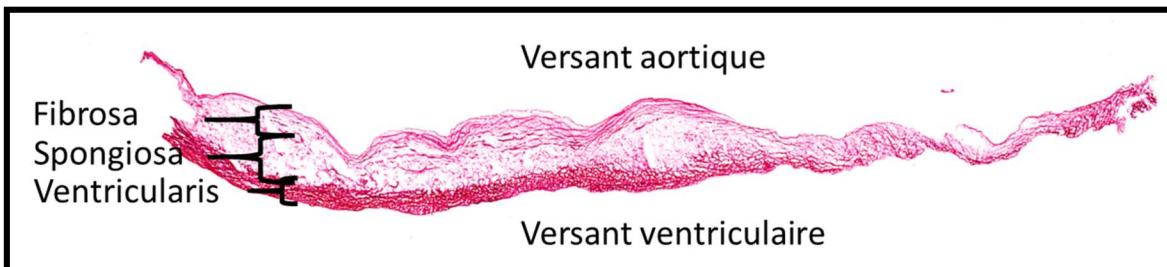
## 1.2. Histologie

Macroscopiquement, les feuillets aortiques normaux sont très fins (environ 200-300  $\mu\text{m}$  d'épaisseur) au point d'être translucides (Figure-3).



**Figure-3 : Aspect macroscopique des trois feuillets d'une valve aortiques saine fraîchement réséquées**

Ils sont constitués de trois couches histologiquement distinctes (Figure-4) : la **fibrosa** est située du côté aortique, la **ventricularis** du côté ventriculaire et sont séparées par la **spongiosa** (3). Le feuillet est peuplé de cellules interstitielles valvulaires qui synthétisent et entretiennent les fibres de la matrice extracellulaire. Le tout est recouvert par un endothélium de type vasculaire.



**Figure 4 : Un feuillet valvulaire aortique depuis son insertion aortique (à gauche) à son bord libre (à droite). Microscopie optique avec coloration au rouge picosirius.**

La fibrosa, essentiellement faite de fibres de collagène, se continue avec le squelette fibreux de la base cardiaque où se fait l'arrimage des feuillets à l'anneau aortique (4). La teneur et l'orientation des fibres de la matrice extracellulaire de la fibrosa et de la ventricularis sont à l'origine des propriétés mécaniques des feuillets. Les fibres de collagène de la fibrosa sont orientées de façon concentrique selon des cercles dont le centre se confond avec le centre de l'anneau aortique.

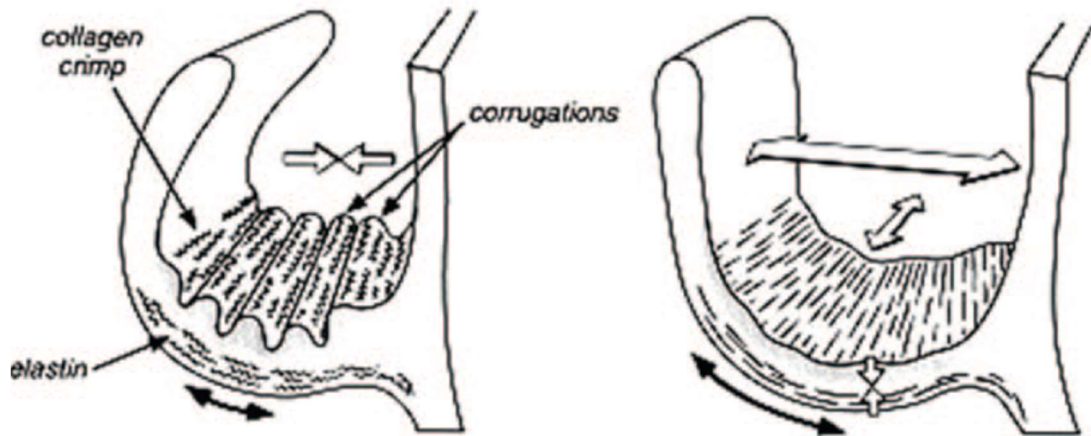


Figure 5 : Rôle des trois couches histologiques des feuillets dans le fonctionnement valvulaire. En systole (à gauche), le feuillet n'oppose aucune résistance au flux sanguin. Ceci est rendu possible grâce à l'orientation des fibres de collagènes de la fibrosa de façon à ce que le collagène, incompressible, puisse se grouper en corrugations parallèles autour de lignes de plicatures. La ventricularis est constituée de fibres d'élastine qui se tendent en diastole empêchant l'éversion des feuillets sous l'action de la pression diastolique. La spongiosa, est composée essentiellement de glycosaminoglycanes, un gel malléable. D'après Schoen et al, elle permet une sorte de lubrification permettant à la couche collagène de la fibrosa de se plier en systole et de se déplier en diastole sans friction avec la ventricularis (3). Enfin, les feuillets aortiques sont avasculaires et se nourrissent par imbibition depuis le sang circulant.



### 1.3. Physiologie

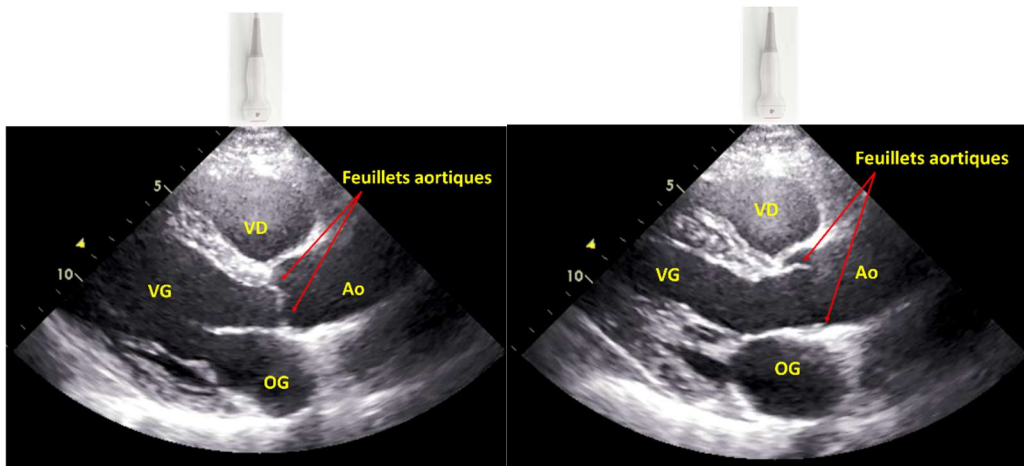


Figure 6 : Valve aortique normale explorée par échocardiographie en coupe para-sternale long axe en diastole (à gauche, valve fermée) et en systole (à droite, valve ouverte). Sur cette incidence, le feuillet antérieur (du côté de la sonde échographique) est le feuillet coronaire droit. En postérieur, l'image en coupe passe par la commissure entre le feuillet non coronaire et le feuillet coronaire gauche qui sont moins bien individualisés.

A l'échocardiographie normale, les feuillets aortiques normaux sont fins et souples. En systole, ils s'ouvrent complètement, dégageant totalement l'orifice aortique dont la surface effective varie de 3-5 cm<sup>2</sup>. Le flux éjectionnel est laminaire et sa vélocité maximale explorée par l'écho-Doppler est autour de 1 m/s. En diastole, les feuillets entrent en coaptation sous l'effet de la pression diastolique dans l'aorte ascendante qui devient supérieure à la pression intra ventriculaire.

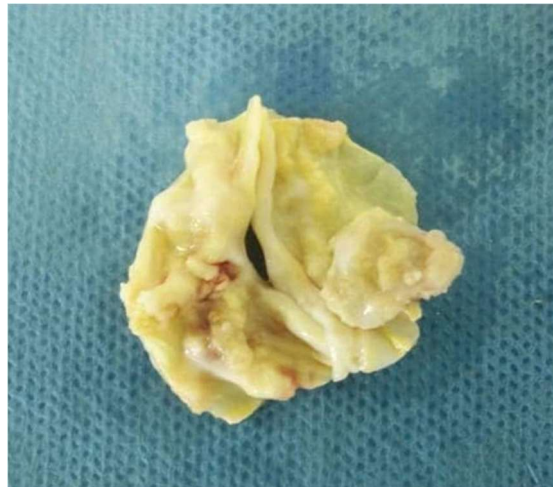
## 2. Sténose aortique

Selon le répertoire MeSH (Medical subject headings [MeSH]) de la National Library of Medicine, la sténose aortique (SA) est *une constriction pathologique qui peut survenir au-dessus, en dessous ou au niveau de la valve aortique. Elle est caractérisée par une restriction à l'éjection ventriculaire gauche* (5). Nous ne nous intéresserons qu'aux sténoses aortiques valvulaires, de loin les plus fréquentes.

### 2.1. Pathogénie

Le processus pathogénique de la SA n'est que partiellement élucidé. Initialement considéré dégénératif, les travaux des dix dernières années tendent à démontrer qu'il s'agit d'un processus actif s'apparentant à l'athérosclérose (6). Il associe un dépôt lipidique initial fait de lipoprotéines de faible densité (LDL), ces dernières s'oxydent et s'accumulent provoquant une réaction inflammatoire dont l'issue est un remaniement fibreux qui finit par se minéraliser (7). L'extravasation du calcium de cellules nécrosées donne naissance aux premiers

noyaux de calcification qui vont augmenter de taille par agrégation de cristaux d'hydroxyapatite. Certaines équipes de recherche ont même démontré qu'il existe aussi une véritable métaplasie osseuse en mettant en évidence de l'os laminaire et du cartilage dans des valves malades (8). Au final, les feuillets perdent leur souplesse, s'épaississent et deviennent suffisamment rigides (Figure 7) pour créer un obstacle à l'éjection ventriculaire gauche.



**Figure 7 : Spécimen de valve aortique bicuspide sévèrement calcifiée responsable d'une sténose sévère. La valve est épaissie et parsemée de boursoufflements correspondant aux nodules calcaires dont certains sont très volumineux.**

## 2.2. Étiologie

La SA est de cause multifactorielle et survient suite à l'exposition à des facteurs de risque **cliniques**; une anomalie anatomique fréquente, la **bicuspidie valvulaire aortique (BVA)**; et iii) à des facteurs de susceptibilité **génétiques**.

### 2.2.1. Facteurs cliniques

Parmi les facteurs cliniques, l'âge avancé est l'un des déterminants les plus puissants de SA, suivi par le sexe masculin, le tabagisme, l'hypertension artérielle et la dyslipidémie (et particulièrement l'excès de lipoprotéines (a) [Lp(a)] (9). L'association de ces facteurs parfois groupés en syndrome métabolique augmente de 2 à 3 fois le risque de sténose aortique (10). Un autre facteur de risque de SA, le rhumatisme articulaire aigu, n'est plus observé dans les pays industrialisés. Dans les études de populations issues des pays émergents, la SA représente 10% des valvulopathies rhumatismales (la sténose mitrale étant la plus fréquente) (11). L'irradiation cardiaque iatrogénique suite à une radiothérapie thoracique peut entraîner une inflammation suffisamment intense pour entraîner un remodelage irréversible de la valve aortique qui peut évoluer en SA.

### 2.2.2. La bicuspidie aortique

La BVA est définie par la fusion de deux ou plusieurs feuillets de la valve aortiques. C'est la cardiopathie congénitale la plus fréquente (0.5-2% de la population) et entraîne un risque accru de remplacement de la valve aortique (50% durant toute la vie), le plus souvent en raison d'une SA (12). Près de la moitié des valves aortiques réséquées chirurgicalement sont bicuspidées (13). Sievert et al ont proposé une classification des BVA en fonction du nombre de raphés et des feuillets fusionnés (Figure-8). Le type 1 L-R (pour 1 raphé fusionnant les feuillets coronaires gauche et droit) est la forme la plus fréquente (14).

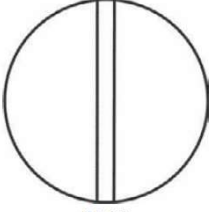


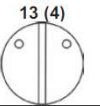
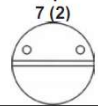

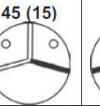
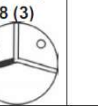
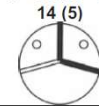
main category: number of raphes	0 raphe - Type 0		1 raphe - Type 1			2 raphes - Type 2
						
	21 (7)		269 (88)			14 (5)
1. subcategory: spatial position of cusps in Type 0 and raphes in Types 1 and 2	lat 13 (4) 	ap 7 (2) 	L - R 216 (71) 	R - N 45 (15) 	N - L 8 (3) 	L - R / R - N 14 (5) 
2. subcategory:						
V F I	6 (2)	1 (0.3)	79 (26)	22 (7)	3 (1)	6 (2)
A U S	7 (2)	5 (2)	119 (39)	15 (5)	3 (1)	6 (2)
L N B (I + S)		1 (0.3)	15 (5)	7 (2)	2 (1)	2 (1)
V C						
U T						
L I						
A O						
R N			3 (1)	1 (0.3)		

Figure 8 : Classification des bicuspidies aortiques selon Sieveres et al

### 2.2.3. Facteurs génétiques

La BVA a une forte composante héréditaire (15) et certains gènes ont été identifiés tels que NOTCH1 (16), GATA5 (17) (des protéines impliquées dans le développement cardiovasculaire) et plus récemment ADAMTS5 (18). La SA sur valve tricuspide a été associée à un variant de polymorphisme nucléotidique du gène de la LPa (19) et, plus récemment, du gène PALMD (une protéine exprimée dans les cardiomyocyte et dans le muscle squelettique dont l'implication dans la SA est encore inconnue) (20).

### 2.3. Histoire naturelle

La présence d'une BVA ou d'un remaniement calcique focal des feuillets valvulaires aortiques (sclérose de la valve aortique) sans que la vitesse sanguine maximale à travers la valve aortique ne dépassent 2-2,5 m/s définit le stade A de la maladie (patients à risque de SA) selon les lignes directrices de l'American Heart Association/American College of Cardiology (ACC/AHA). Le stade A est une condition bénigne très fréquente (25% après 65 ans et 50% après 80 ans) mais permet d'identifier une population à risque de SA mais qui ne va

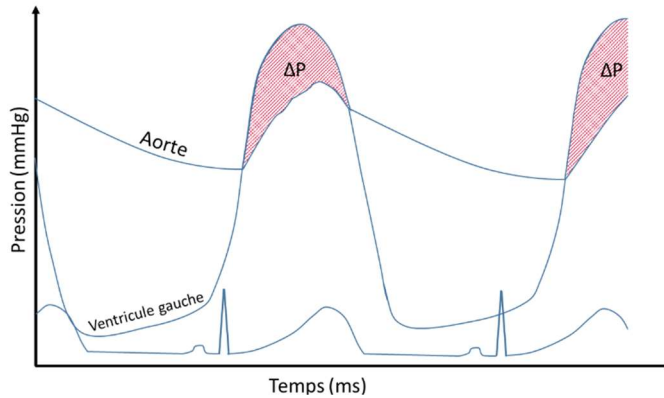
pas forcément développer la maladie (21). Au delà de 2-2,5 m/s, le diagnostic de sténose aortique peut être retenu, c'est l'entrée en phase B, qui survient à un taux d'incidence de près de 2% par an en présence d'une sclérose aortique (22). Il s'agit d'une phase de progression dont la rapidité varie beaucoup d'un individu à l'autre mais qui aboutit inéluctablement à la SA sévère (Stade C) puis SA sévère symptomatique (stade D). Les facteurs associés à une progression rapide se rapprochent des facteurs étiologiques cliniques (l'âge avancé, le tabagisme, l'obésité et le syndrome métabolique (23), l'excès de Lp(a) et de LDL oxydés (24,25)). A ces facteurs s'ajoutent les conditions pro calcifiantes (l'hyperparathyroïdie, l'insuffisance rénale chronique et les perturbations du métabolisme dépendants de la vitamine K (26)), la sévérité de la SA au moment du diagnostic et les anomalies de la racine aortique associées à l'augmentation des contraintes biomécaniques (27).

#### 2.4. Fardeau épidémiologique

La SA modérée à sévère a une prévalence de 0.4% dans la population générale (28). La prévalence augmente avec l'âge avec 1.4% de 65 à 74 ans et 4.6% à 75 ans et plus (28). Bien que la fuite mitrale soit plus fréquente à l'échelle de la population, la SA est moins bien tolérée ce qui en fait la plus fréquente des valvulopathies symptomatiques (29). En outre, il s'agit de la deuxième cause de chirurgie cardiaque après le pontage aorto-coronaire (30) et de la première cause de décès par valvulopathies (31). Il est attendu que le fardeau de la sténose aortique aille en croissant du fait du vieillissement des populations.

#### 2.5. Conséquences physiopathologiques de la sténose aortique

Puisque la sténose aortique réalise un obstacle à l'éjection ventriculaire gauche, le cœur doit augmenter le régime de pression systolique intraventriculaire afin de vaincre l'obstacle valvulaire tout en gardant une tension artérielle normale en aval de la sténose (Figure 9). Le gradient de pression entre le VG et l'aorte est à la fois salutaire et néfaste.

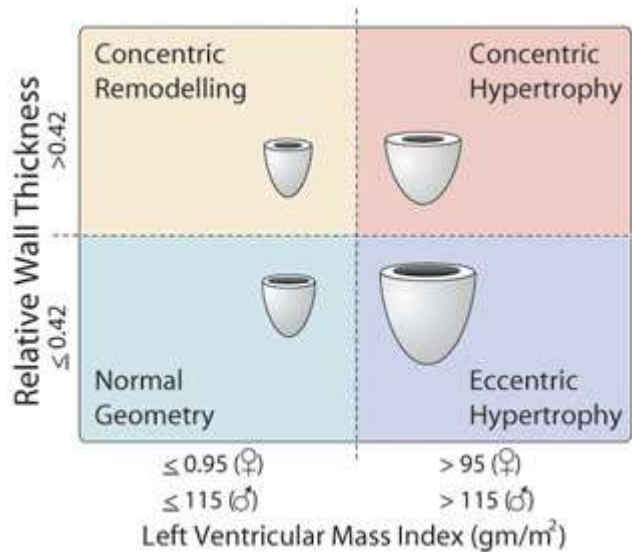


**Figure 9 : Courbes de pression aortique et ventriculaire synchrones montrant un excès de pressions ventriculaires en systole par rapport à l'aorte ascendante (zone pleine en rouge), il s'agit du gradient de pression ventriculo-aortique ou transvalvulaire ( $\Delta P$ ).**

Il a pour effet d'augmenter la tension pariétale qui obéit à la loi des sphères à parois épaisses (loi de Laplace) :

$$Tension\ pariétale = P * \frac{r}{2e}$$

Pour compenser l'augmentation de P, il y a une augmentation de l'épaisseur pariétale du VG relativement à son diamètre interne, ceci aboutit le plus souvent à un remodelage concentrique et à l'hypertrophie du ventricule gauche (Figure 10) (32,33). A un stade ultime, ce mécanisme adaptatif ne suffit plus à maintenir la tension pariétale qui continue d'augmenter, entraînant l'étirement des cardiomyocytes et la dilatation du ventricule gauche (34,35). Au delà d'une certaine dilatation, selon la loi de Franck et Starling (36), il y a une perte de contractilité : c'est la décompensation. Ce schéma est actuellement remis en question et il semble que certains patients soient plus prédisposés que d'autres à évoluer vers la décompensation (35,37).



**Figure 10 : La classification actuellement admise pour les différents patrons de remodelage ventriculaire gauche**

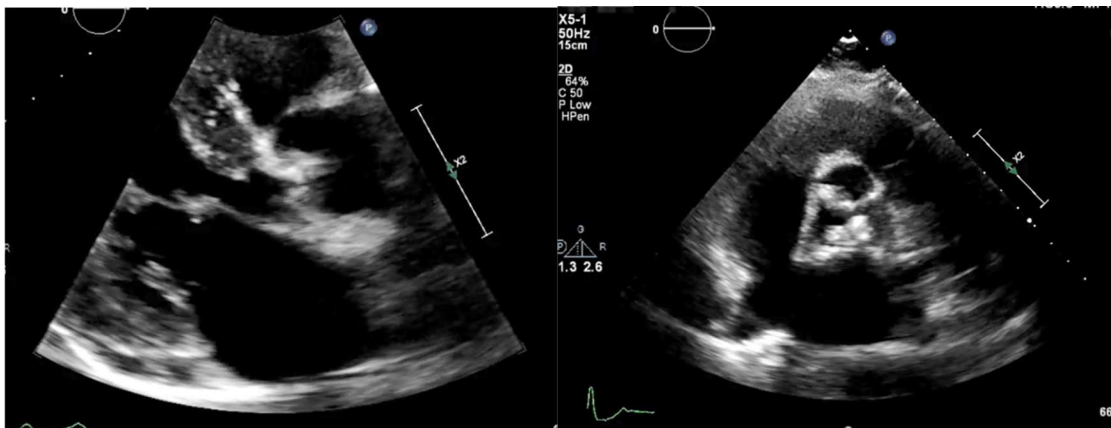
Le remodelage myocardique se fait aux dépens de la compliabilité ventriculaire et donc du remplissage diastolique. Les pressions de remplissage du VG augmentent et entraînent à terme une insuffisance cardiaque diastolique qui contribue à l'émergence de symptômes et qui s'aggrave rapidement à la décompensation. D'autre part, l'augmentation des pressions intraventriculaires amoindrit la réserve de perfusion myocardique alors que les besoins en oxygène sont multipliés du fait de la surcharge de pression.

Outre le VG, la SA a un retentissement cardiaque et circulatoire plus global. Les pressions VG diastoliques élevées retentissent en amont et provoquent une dilatation de l'oreillette gauche (OG), ce qui expose à la fibrillation atriale (et la perte de la contribution de la systole atriale au débit). La dilatation de l'OG peut être aggravée par la présence d'une fuite mitrale dont la sévérité s'accroît en présence d'une SA. À terme, l'augmentation de pression se transmet à la circulation pulmonaire et provoque un œdème pulmonaire interstitiel. Des exacerbations aiguës avec inondation alvéolaire peuvent survenir (œdème aigu pulmonaire [OAP]). La surcharge de pression chronique sur la circulation pulmonaire entraîne une hypertension artérielle pulmonaire retentissant à son tour sur le ventricule droit dont la dysfonction signe le stade terminal où l'insuffisance cardiaque devient globale.

## 2.6. Diagnostic clinique de la sténose aortique

Le diagnostic positif de la SA est évoqué par les symptômes et les signes cliniques chez un patient ayant des facteurs de risque (cliniques, anatomiques ou génétiques). Du fait de sa mauvaise tolérance, 75% des patients ayant une sténose modérée à sévère vont finir par consulter du fait de l'apparition de symptômes (28).

Initialement, les patients rapportent une dyspnée d'effort. Ils peuvent aussi rapporter une angine de poitrine ou des lipothymies/syncopes, typiquement à l'effort. Avec l'évolution, les symptômes surviennent pour des efforts de moins en moins importants. A un stade avancé, la limitation peut survenir au repos et provoquer des décompensation aigues sous la forme d'OAP, une urgence diagnostique et thérapeutique. A l'examen clinique, le signe le plus typique est auscultatoire. Il s'agit d'un souffle systolique audible au foyer aortique (2ème espace intercostal droit, en para sternal) et qui irradie aux vaisseaux du cou. Le souffle est typiquement rude et râpeux en crescendo-décrescendo avec un maximum mésosystolique. Il s'accompagne d'une diminution du deuxième bruit cardiaque et même de sa disparition, ce qui est considéré comme un signe clinique de sévérité (38). Le diagnostic est confirmé par échocardiographie transthoracique (ETT), on observe un épaississement hyperéchogène de la valve aortique dont l'ouverture est limitée (Figure 11). Au Doppler continu (DC), la vélocités transvalvulaire aortique maximale dépasse les 2-2.5 m/s, ce qui confirme le diagnostic. Le diagnostic de SA peut être une découverte incidente lors d'une ETT demandée pour une autre raison.



**Figure 11 : Échocardiographie d'une sténose aortique en incidence para-sternale grand axe (à gauche) et court axe (à droite). La valve aortique est épaissie et est le siège d'une remaniement échogène dense correspondant aux nodules fibrocalcique.**

## 2.7. Évaluation de la sévérité de la maladie

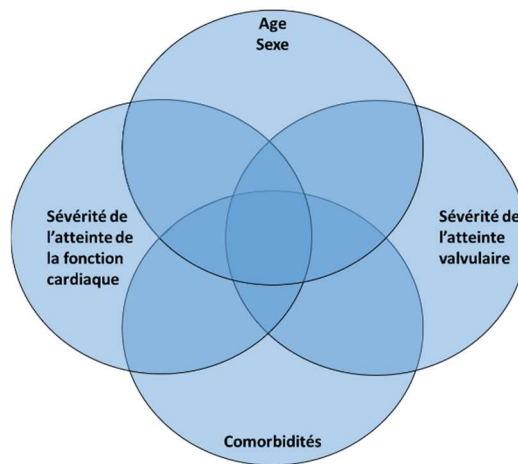
### 2.7.1. Distinction entre sévérité clinique et sévérité de l'atteinte valvulaire:

La prise en charge thérapeutique du patient dépend de la sévérité. La décision de traiter ou non repose sur la question *La maladie est-elle suffisamment sévère pour que le bénéfice thérapeutique soit supérieur au risque d'effets adverses liés au traitement?*

Il convient de distinguer la **sévérité clinique**, qui pose la question de ce qui entraîne un surcroit de morbidité et de mortalité, de la sévérité de l'**atteinte valvulaire**. Cette dernière n'est qu'un des déterminants de la sévérité clinique. Les autres déterminants peuvent être classés comme suit: i) l'âge et le sexe; ii) la sévérité de l'atteinte



myocardique; et iii) les comorbidités (Figure 12). Les comorbidités peuvent être des atteintes chronique d'autres organes (insuffisance rénale ou respiratoire), le diabète, le cancer, la fragilité, etc.



**Figure 12 : Classification des différents groupes de facteurs de risque de décès en présence d'une sténose aortique non traitée**

La présence de symptômes est un excellent critère de sévérité clinique puisqu'ils ont constamment été corrélés à un surcroît de mortalité (39-41). Cependant, ceux-ci sont subjectifs et peuvent manquer de fiabilité surtout chez les sujets âgés. Aussi, une quantification objective de la sévérité de la maladie est indispensable à la décision thérapeutique.

## 2.7.2. *Évaluation de la sévérité de l'atteinte valvulaire*

### 2.7.2.1. *Sévérité hémodynamique*

Le gold standard de l'évaluation de la sévérité hémodynamique de la SA est la gradation par cathétérisme cardiaque invasif qui permet de calculer l'**aire valvulaire aortique** (AVA) et le **gradient moyen** VG-aorte (GM). La première par la méthode mise au point par les frères Gorlin en 1950 (42) et la seconde, par un capteur de pression qu'on glisse dans le VG puis qu'on retire vers l'aorte ascendante (Figure 8). Les seuils retenus pour définir la sévérité par les lignes directrices est de  $\leq 1.0 \text{ cm}^2$  ( $\leq 0.6 \text{ m}^2/\text{m}^2$  de surface corporelle) pour l'AVA et de  $\geq 40 \text{ mmHg}$  pour le GM (43,44). Depuis les travaux de Otto et al (45) et Oh et al (46), l'échocardiographie, non invasive, a remplacé le cathétérisme cardiaque comme approche de première ligne pour la gradation de la sévérité.

#### 2.7.2.1.1. *L'aire valvulaire aortique*

L'AVA effective est estimée en échocardiographie par l'équation de continuité qui repose sur la loi de conservation des débits (Figure 13).



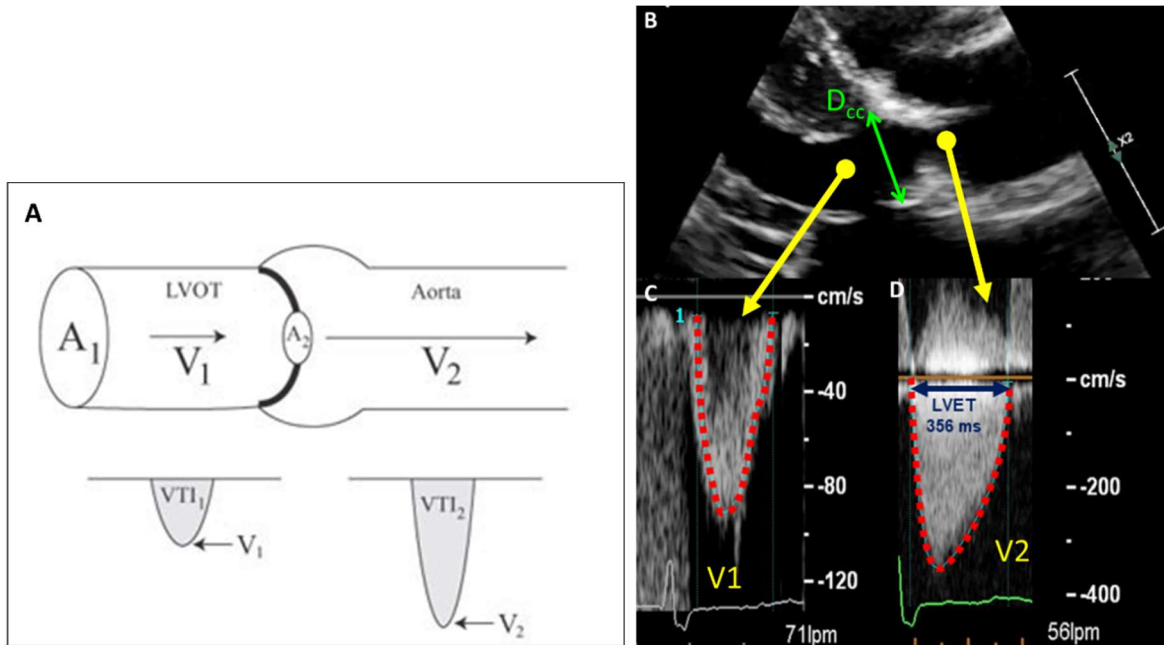


Figure 13 : Estimation de l'aire valvulaire aortique (AVA) à l'aide de l'équation de continuité. Le schéma en A représente l'ensemble « chambre de chasse - valve aortique – racine aortique » qui est assimilable à un tube avec venturi (striction). L'AVA correspond à la section du tube eu niveau de la striction. Selon la loi de conservation des débits, le flux en amont de la striction ( $Q_1=A_1 \cdot V_1$ ) est égal au flux au niveau de la striction ( $Q_2=A_2 \cdot V_2=AVA \cdot V_2$ ). Cette règle est appliquée en échocardiographie tel qu'illustré en B (incidence para-sternale grand axe avec agrandissement sur la valve aortique).  $A_1$ , équivalent à l'aire de la chambre de chasse, est calculée en utilisant son diamètre (double flèche verte,  $A_1 = \pi \times \frac{D_{cc}^2}{4}$ ). Les flèches jaunes permettent de situer les zones où sont échantillonnées les vitesses  $V_1$  et  $V_2$ . En C et D sont illustrées les acquisitions spectrales correspondant à  $V_1$  en Doppler-pulsé et  $V_2$  en Doppler continu. L'analyse de l'image permet de mesurer l'intégrale temps-vitesse (ITV) de  $V_1$  et  $V_2$  (tracées en pointillé rouge). Au final,  $AVA = 0.785 * D_{cc}^2 * \frac{ITV_{V1}}{ITV_{V2}}$

Cette méthode a été validée par étalonnage sur la méthode hémodynamique invasive (45,47-49) et par les études pronostiques ayant permis de définir une  $AVA \leq 1,0 \text{ cm}^2$  comme seuil associé à une augmentation des événements cliniques (50,51). Aussi toutes les lignes directrices s'accordent sur ce critère hémodynamique pour le diagnostic de sévérité de la SA (Tableau 1) (43,52), sans nécessité de recourir à une méthode invasive d'investigation pour la grande majorité des patients. D'autres méthodes d'estimation de l'AVA peuvent être utilisées mais sont moins validées, notamment l'AVA géométrique par traçage planimétrique direct de la surface aortique sur une coupe passant par le plan de la valve aortique en ETT ou mieux en échocardiographie trans-oesophagienne (ETO) et plus récemment en imagerie par résonance magnétique (IRM) et en tomographie axiale

calculée par ordinateur (TACO) avec injection de produit de contraste (53). Cependant, l'AVA géométrique est toujours plus grande que l'AVA effective et ne tient pas compte de la contraction du flux sanguin au niveau de l'orifice aortique.

#### *2.7.2.1.2. La vitesse maximale et le gradient moyen*

A partir du spectre Doppler continu (Figure 13 D), il est possible de calculer le gradient de pression en se basant sur la loi de Bernouilli:

$$\Delta P = 4V_2^2 - 4V_1^2 \text{ ou encore la version simplifiée en négligeant } V_1^2: \Delta P = 4V_2^2$$

Cette équation permet d'obtenir le gradient au pic qui est assimilable à la  $V_{\max}$ . Un seuil de gradient pic à 64 mmHg équivalent à une  $V_{\max}$  de 4 m/s définit une SA sévère. L'intégration de la vitesse par rapport au temps en traçant le contour du signal de Doppler continu permet d'obtenir le gradient moyen (GM) :  $GM = \int_0^{T_{\text{éj}}} 4 V_2^2$ , où  $T_{\text{éj}}$  représente le temps éjectionnel.

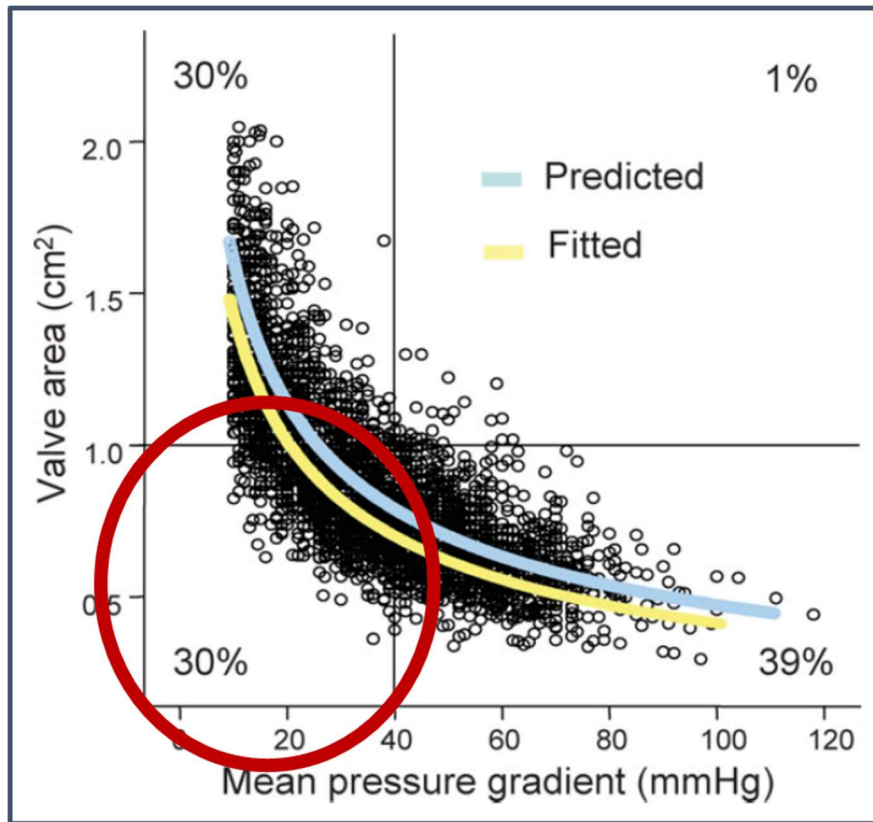
Cette méthode est dépendante de l'angle d'interrogation du faisceau Doppler qui peut aboutir à une sous-estimation du GM. Il convient de multiplier les angles d'interrogation en utilisant toutes les fenêtres échographiques possibles y compris la para-sternale droite et la supra-sternale ou d'utiliser une sonde dédiée (sonde stylo). Toutefois, contrairement à l'estimation de l'AVA, l'acquisition des vitesses trans-valvulaires par le Doppler continu ne nécessite qu'une seule mesure, ce qui minimise les risques d'erreurs. Aussi, le GM en ETT est très concordant avec le cathétérisme invasif (54).

#### *2.7.2.1.3. Autres critères hémodynamiques*

Ils peuvent utilement compléter les paramètres précédents et sont listés au Tableau 1. On retiendra en faveur d'une sténose sévère : 1) un index de perméabilité ou rapport de vitesses Doppler ( $ITV_1/ITV_2$ )  $\leq 0.25$ ; 2) un temps d'accélération aortique (l'intervalle entre le début de l'éjection et le pic de vitesse aortique au Doppler continu)  $> 100$  ms ou mieux encore le ratio du temps d'accélération par le temps éjectionnel ( $T_{\text{Éj}}$ )  $> 0.37$  (55).

#### *2.7.2.1.4. Limites des critères de sévérité hémodynamiques*

Dans plus 30% des cas, le GM et l'AVA sont discordants (Figure-14). Dans 99% de ces discordances le GM faible malgré une  $AVA \leq 1.0 \text{ cm}^2$  (56,57). Seule une minorité ( $< 1\%$ ) présente une discordance inverse ( $GM \geq 40 \text{ mmHg}$  et  $AVA > 1.0 \text{ cm}^2$ ). Le taux de discordance hémodynamique est le même au cathétérisme, il ne s'agit donc pas d'un défaut inhérent à l'échocardiographie mais bien à la méthode hémodynamique qui est dépendante du débit cardiaque. En effet, la GM est une fonction carrée du flux éjectionnel, une faible baisse du volume éjectionnel entraînera de grandes diminutions du GM, ce qui est le cas des sténoses aortiques à bas débit (voir section 3.3).



**Figure 14 : Relation entre l'aire valvulaire (AVA) et le gradient moyen (GM) montrant que 30% des patients ayant une AVA < 1,0 cm<sup>2</sup> suggérant une SA sévère ont un gradient < 40 mmHg suggérant une sténose modérée.**

#### 2.7.2.2. Sévérité anatomique

Il s'agit du principal déterminant de la sévérité hémodynamique, d'où le rationnel de quantifier la charge calcique valvulaire aortique (CCVA) pour estimer la sévérité de la SA. Le calcium se dépose sous la forme de cristaux d'hydroxyapatite dont la densité volumique dépasse de 4 fois celles des tissus mous. Ceci lui attribue les caractéristiques radiologiques de l'os et permet son identification avec un excellent contraste par rapport aux tissus voisins sur des images de TACO. En appliquant la méthode d'Agatston déjà introduite pour quantifier les calcifications coronaires (58), il est possible de calculer la CCVA (Figure 15).

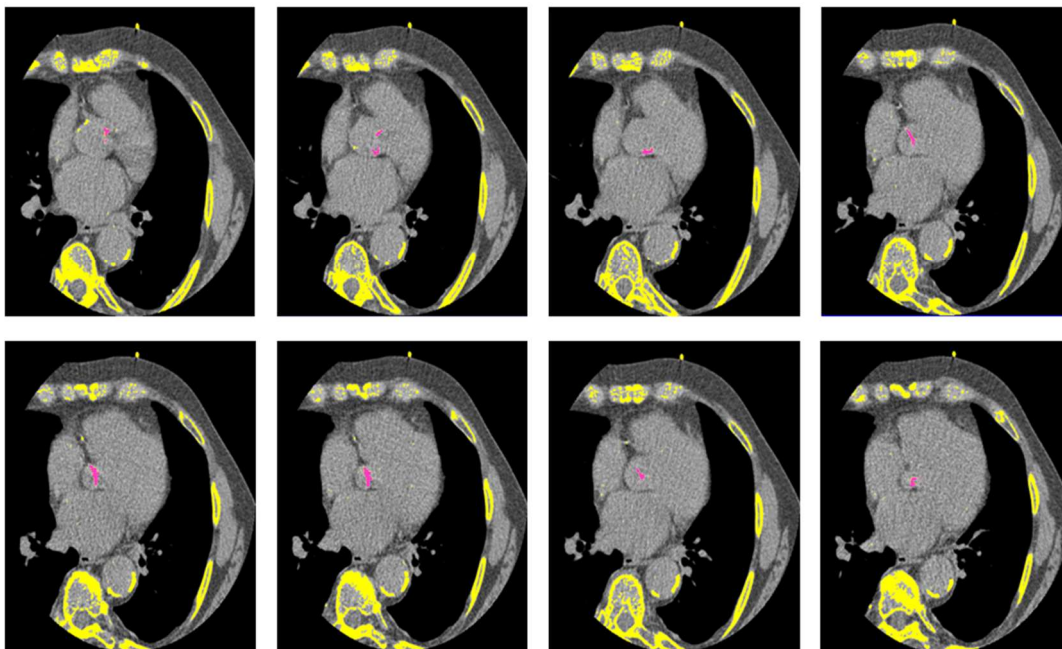
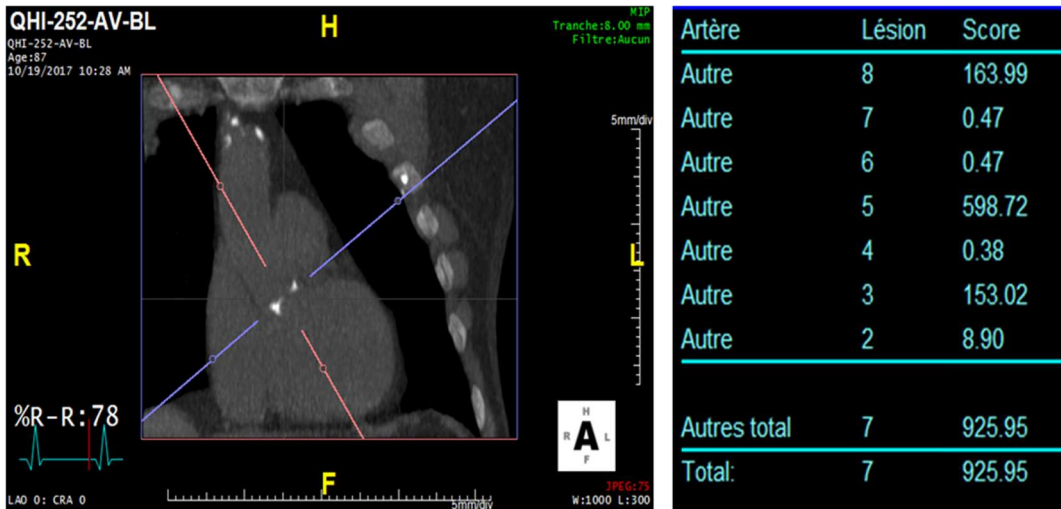


Figure 15 : Mesure de la charge calcique de la valve aortique en tomographie axiale calculée par ordinateur (TACO). Sur l'image A, représentant une coupe frontale passant par le cœur, on aperçoit au centre en blanc les calcifications aortiques. Les coupes coronales passant par la valve aortique sont analysées une à une (les 8 images du bas). L'opérateur entoure la zone d'intérêt jugée calcique aortique (qui apparaît en surbrillance rose) et l'ordinateur additionne le nombre de pixels calciques aortiques en attribuant une unité arbitraire (UA) à chaque groupe de 4 pixels adjacents.

Une CCVA  $\geq 1200$  unités chez la femme et  $\geq 2000$  unités chez l'homme (tableau 1) caractérise une SA sévère avec une grande précision diagnostique (59). Ces seuils sont très robustes car très bien corrélés à l'hémodynamie et à la survenue de décès et d'hospitalisations (60). La CCVA est un examen peu coûteux, simple et rapide à réaliser. La TACO pour la calculer est peu irradiante (0.8-1mSV soit  $<$  l'exposition naturelle

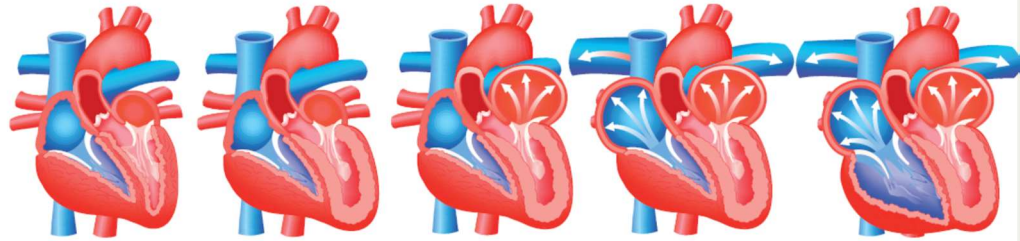
annuelle) et ne nécessite pas de produits de contrastes radio-opaques (potentiellement allergisants et néphrotoxiques).

	<b>Sclérose aortique</b>	<b>Sténose aortique légère</b>	<b>Sténose aortique modérée</b>	<b>Sténose aortique sévère</b>
<b>Aire valvulaire aortique</b>	-	>1.5cm <sup>2</sup>	>1.0 à 1.5 cm <sup>2</sup>	≤1.0 cm <sup>2</sup>
<b>Aire valvulaire aortique indexée</b>	-	>0.85 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup>	>0.6 à 0.85 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup>	≤0.6 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup>
<b>Gradient moyen</b>	-	<20 mmHg	20 à <40 mmHg	≥40 mmHg
<b>Vélocité maximale</b>	≤2.5 m/s	≥2.5-3 m/s	3.0 à <4.0 m/s	≥4 m/s
<b>Ratio de vitesses Doppler</b>				≤0.25
<b>Temps d'accélération</b>				100 ms
<b>Temps d'accélération indexé au temps éjectionnel</b>				0.37
<b>Charge calcique valvulaire</b>				≥1200 UA*, femme ≥2000 UA, Homme
<b>Densité calcique valvulaire</b>				≥300 UA, femme ≥500 UA. homme

**Tableau 1 : Critères de sévérité de la sténose aortique.**  
**UA: Unités arbitraires**

### 2.7.3. Sévérité de l'atteinte cardiaque

L'atteinte valvulaire en elle-même n'est dommageable que par son impact cardiovasculaire. Aussi, la caractérisation du retentissement cardiaque est cruciale pour évaluer la sévérité globale de la maladie. Comme décrit ci-dessus, le retentissement cardiaque commence par une altération de la fonction diastolique et/ou systolique du VG et successivement sur l'oreillette gauche, la circulation pulmonaire et le ventricule droit. Sur la base de la présence de ces différentes atteintes et de leur poids pronostique, une échelle de gradation a été récemment mise au point et englobe les principaux marqueurs de retentissement cardiaque (Figure 16) (61). Elle repose essentiellement sur échocardiographie selon des approches que nous expliquerons brièvement pour chaque stade.



Stages/Criteria	Stage 0	Stage 1	Stage 2	Stage 3	Stage 4
	No Cardiac Damage	LV Damage	LA or Mitral Damage	Pulmonary Vasculature or Tricuspid Damage	RV Damage
Echocardiogram		Increased LV Mass Index >115 g/m <sup>2</sup> (Male) >95 g/m <sup>2</sup> (Female)	Indexed left atrial volume >34mL/m <sup>2</sup>	Systolic Pulmonary hypertension ≥60 mmhg	Moderate-Severe right ventricular dysfunction
		E/e' >14	Moderate-Severe mitral regurgitation	Moderate-Severe tricuspid regurgitation	
		LV Ejection Fraction <50%	Atrial Fibrillation		

Figure 16 : Gradation de l'atteinte cardiaque en présence d'une sténose aortique selon Généreux et al (61).

#### 2.7.3.1. Atteinte du ventricule gauche (stade 1)

-L'**hypertrophie ventriculaire gauche** est quantifiée en mesurant de façon linéaire l'épaisseur des parois et le diamètre du VG. Elle est estimée (en grammes) à partir de l'équation de Devereux (62)(Figure 17 A). Le calcul de l'épaisseur pariétale relative permet de classer le type de remodelage (Figure 10). Les conséquences sur le VG peuvent aussi se manifester à l'électrocardiogramme qui montre des anomalies typiques de la surcharge systolique du ventricule gauche (ondes T négatives et sous-décalage du segment ST) qui sont corrélées au remodelage histologique (fortement associé à la fibrose ventriculaire gauche) et à un plus mauvais pronostic (63).

-**La fonction diastolique** (Figure 17B et C) est gradée par le rapport de l'onde E du flux mitral (la vélocité du flux mitral en protodiastole) divisé par son équivalent tissulaire E' (vitesse de l'anneau mitral en diastole). La vélocité de l'onde E est proportionnelles au gradient de pression de remplissage atrio-ventriculaire. D'autre part, la vélocité de l'onde E' est proportionnelle au déplacement diastolique de l'anneau mitral (ou la base du ventricule gauche) et donc à l'augmentation de volume ventriculaire en réponse à ce gradient. Le rapport E/E' est donc une approximation grossière de la compliance ventriculaire gauche en diastole. Des lignes directrices spécifiques permettent de guider la gradation de la dysfonction diastolique (64).



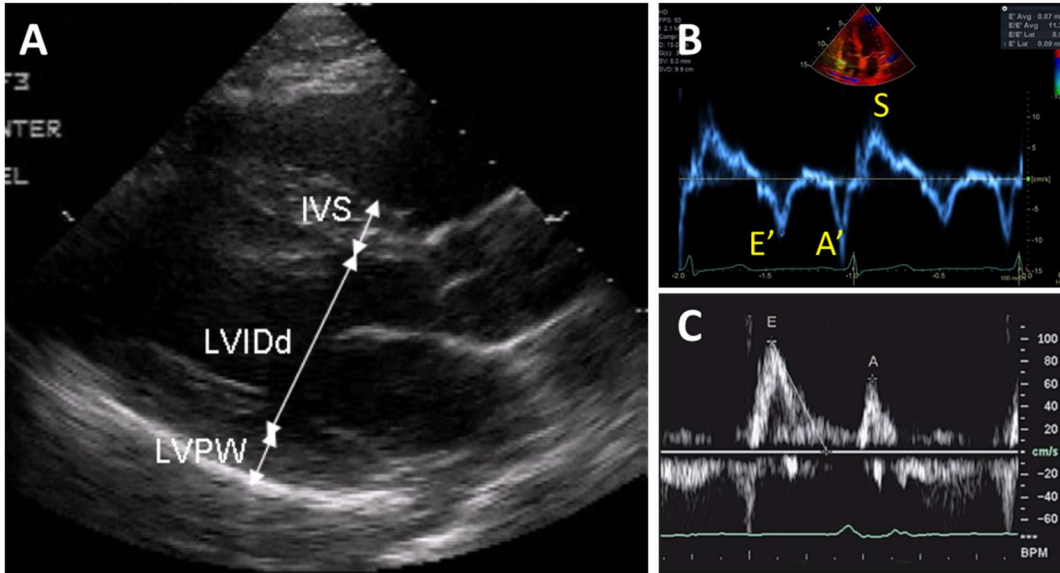
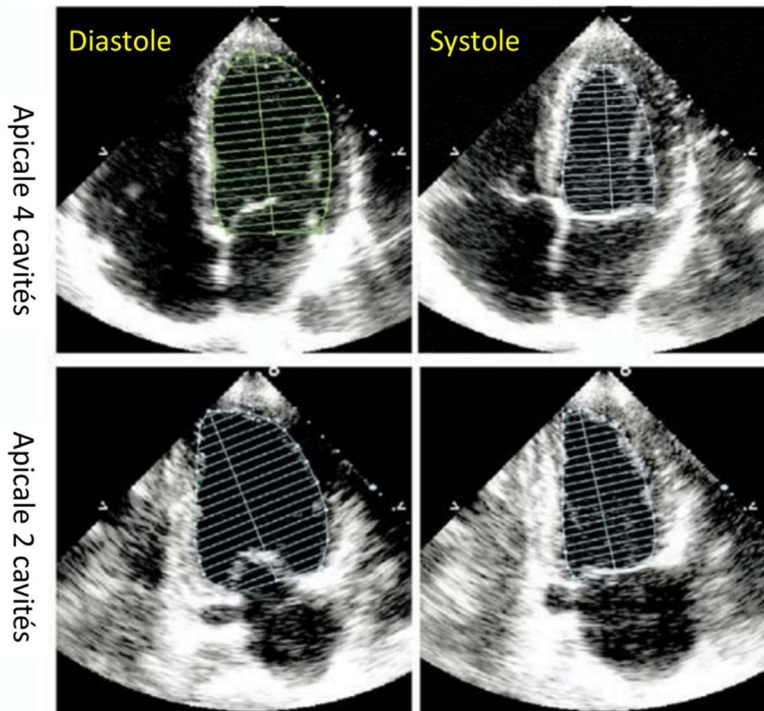


Figure 17 : Évaluation du remodelage et de la fonction diastolique du ventricule gauche. Le panneau A montre les mesures linéaires des épaisseurs du septum interventriculaire (IVS) et de la paroi postérieure (LVPW) ainsi que du diamètre du ventricule gauche (LVIDd). Cette méthode permet de quantifier l'hypertrophie ventriculaire et gauche (HVG) selon l'équation de Devereux et al :

$Masse\ VG = 0,8 \times ([LVIDd + IVS + LVPW]^3 - LVIDd^3) + 0,8$ . Une masse VG > 95 g/m<sup>2</sup> chez la femme et >115 g/m<sup>2</sup> chez l'homme définit une HVG. Le type de remodelage est classifié en fonction de la présence d'une HVG et de l'épaisseur pariétale relative ( $EPR = \frac{LVPW \times 2}{LVIDd}$ ).

Le VG peut avoir une géométrie normale (Pas d'HVG et  $EPR < 0.42$ ), un remodelage concentrique (Pas d'HVG mais  $EPR \geq 0.42$ ), hypertrophie concentrique (HVG et  $EPR \geq 0.42$ ) et hypertrophie excentrique (HVG et  $EPR < 0.42$ ) tel qu'illustré dans la Figure 10. Le panneau en B montre une acquisition Doppler tissulaire donnant la vitesse de l'anneau mitral. L'onde E' représente la vitesse protodiastolique. En C, une acquisition Doppler pulsé du flux mitral permettant de mesurer la vitesse protodiastolique du flux de remplissage mitral (E). Un rapport  $E/E' \geq 14$  est associé à des pressions de remplissages élevées.

-Fonction systolique du VG : on calcule la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) selon l'équation  $FEVG = [VTD - VTS] / VTD$ , où VTD est le volume télédiastolique et VTS le volume télésystolique. Ces derniers sont mesurés selon la méthode des disques superposés de Simpson, par traçage de l'endocarde en coupe apicale 4 et 2 cavités (Figure 18).



**Figure 18 : Estimation de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) en échocardiographie par la méthode de Simpson.**

Une dysfonction systolique est définie selon les lignes directrices par une FEVG < 50%. Cependant, en présence d'une sténose aortique, l'intensité du remodelage concentrique et l'augmentation de la contractilité devraient aboutir à une FEVG supranormale. Une étude récente a démontré qu'une FEVG <60% était associée à un plus mauvais pronostic y compris pour le groupe de patients avec une FEVG entre 50 et 60% (37,65).

D'autres méthodes peuvent compléter l'échocardiographie pour évaluer le retentissement sur le VG:

- Le volume éjectionnel (VÉj) : Il s'agit d'un excellent marqueur de substitut de la fonction VG car il reflète l'efficacité éjectionnelle (celle qui détermine le débit cardiaque) indépendamment de l'efficacité contractile. C'est le numérateur de l'équation de continuité ( $VÉj = ITV_1 \cdot [Diamètre_{CC}^2 / 4] \cdot \pi$ ). Ce paramètre est à l'origine d'une nouvelle classification de la sténose aortique (66,67) et a démontré une valeur pronostique incrémentale par rapport à la FEVG (68).

- La mesure du strain (déformation) longitudinal par la technologie échocardiographique du « speckle tracking » permet de distinguer des patients ayant une anomalie de la contractilité bien que la FEVG soit normale. Cette technique peut explorer les trois composantes de la déformation contractile du VG (longitudinale, radiale et circonférentielle). Un strain global longitudinal (SGL) diminué, traduisant un raccourcissement diminué a une valeur pronostique incrémentale par rapport à la FEVG (69).

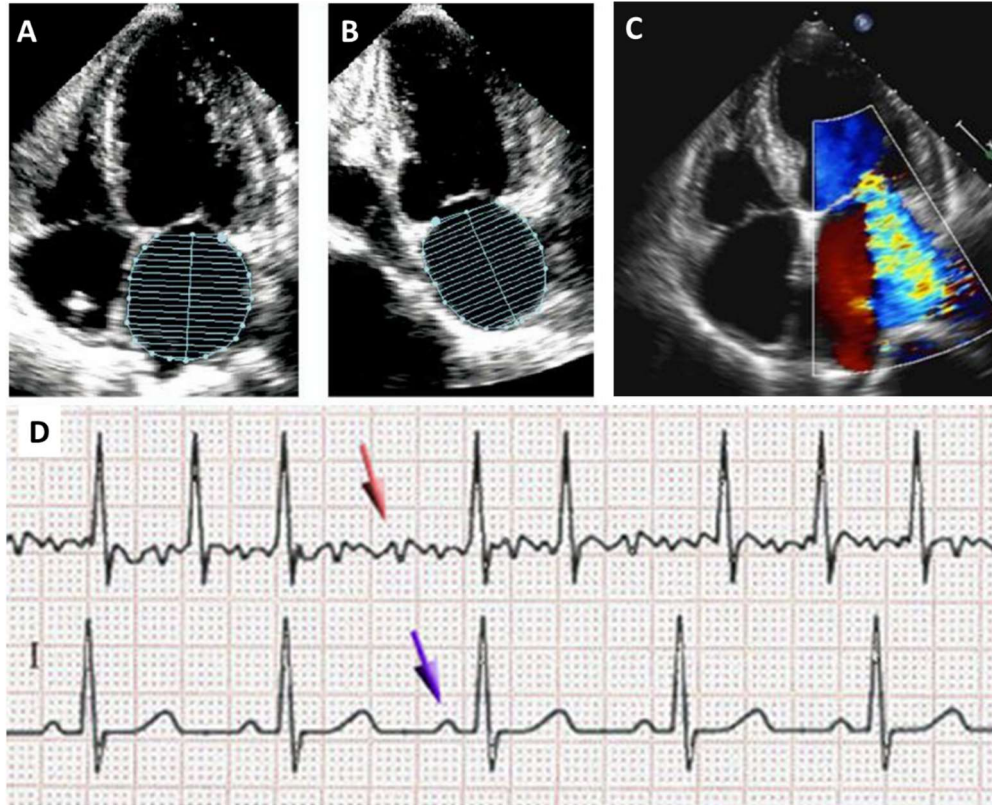


- L'IRM cardiaque permet une caractérisation tissulaire plus fine que l'échocardiographie. Ainsi, elle a une grande précision pour l'hypertrophie du VG; elle peut détecter, caractériser et quantifier la fibrose myocardique qui est un marqueur prometteur de la décompensation à un stade précoce. En outre, L'IRM est la référence pour l'estimation de la FEVG car elle visualise mieux l'endocarde que l'IRM (70,71).

- Biomarqueurs : Parmi les biomarqueurs cardio spécifiques, seul le peptide natriurétique de type B (BNP) a, pour l'instant, démontré sa capacité à évaluer la sévérité de l'atteinte ventriculaire gauche en présence d'une SA asymptomatique (72) (voir section 3.3.2).

#### *2.7.3.2. Dilatation auriculaire gauche, insuffisance mitrale et fibrillation auriculaire (stade 2)*

Le volume atrial gauche peut être estimé par la méthode des disques superposés en combinant les mesures de deux incidences (Figure 19). Au-delà de 34 ml/m<sup>2</sup>, 41ml/m<sup>2</sup> et 48ml/m<sup>2</sup>, la dilatation est considérée légère, modérée et sévère respectivement.



**Figure-19 : Mesure du volume de l'oreillette gauche (OG) et diagnostic électrocardiographique de la fibrillation atriale. Échocardiographie en incidence apicale 4 (panneau A) et 2 cavités (panneau B) et traçage du contour de l'endocarde atrial afin d'estimer le volume OG par la méthode des disques superposés. Une fuite mitrale (panneau C) vue en incidence apicale 4 cavités au Doppler pulsé à codage couleur montrant un jet allant du ventricule gauche à l'oreillette gauche. Le panneau D montre l'aspect électrocardiographique (ECG) de la fibrillation atriale (tracé du haut) en comparaison à un ECG normal (en bas). La flèche pourpre indique l'onde P témoignant d'une commande sinusale normale du rythme cardiaque. La flèche rouge indique une trémulation irrégulière de la ligne isoélectrique sans onde P et des QRS irréguliers, ce qui signe le diagnostic de fibrillation atriale.**

La SA aggrave l'insuffisance mitrale (IM) en augmentant la pression intraventriculaire et donc en majorant le volume régurgité. Elle est diagnostiquée par le Doppler couleur qui met en évidence le jet de régurgitation systolique allant du VG vers l'OG (Figure 18 C). Sa quantification fait l'objet de recommandations spécifiques (73).

Enfin, la fibrillation atriale est un rythme cardiaque anormal caractérisé par le déclenchement à haute fréquence de dépolarisations atriales désorganisées. Elle entraîne une perte de la systole atriale et donc une chute du débit cardiaque difficilement compensée par une tachycardie qui peut être mal tolérée et précipiter un OAP. En outre, la stase sanguine atriale augmente le risque thromboembolique, en particulier les accidents

cérébrovasculaires. Elle nécessite donc un traitement anticoagulant au long cours qui expose au risque hémorragique d'autant plus que la SA sévère augmente le risque hémorragique (74). La fibrillation atriale a donc un impact indépendant sur la mortalité en présence d'une SA (75). Elle est suspectée sur des arguments cliniques (palpitations, poussée d'insuffisance cardiaque) et est confirmée par l'électrocardiogramme (Figure – 17, D). Sa prise en charge fait l'objet de recommandations spécifiques (76).

#### *2.7.3.3. Hypertension pulmonaire, fuite tricuspide (stade 3) et dysfonction ventriculaire droite (stade 4)*

L'hypertension pulmonaire est une conséquence directe de l'augmentation des pressions dans l'OG qui se transmettent passivement aux capillaires pulmonaires puis à l'arbre artériel pulmonaire et au ventricule droit. L'insuffisance tricuspide (IT) est utilisée pour l'estimation des pressions artérielles pulmonaires systoliques (PAPS) à partir de la vitesse maximale du jet (loi de Bernoulli), en additionnant la pression atriale droite (estimée à partir de la dilatation et de la compliance de la veine cave inférieure). D'autres méthodes de l'évaluation des pressions pulmonaires peuvent être utilisées (77). La surcharge de pression du ventricule droit aboutit à un remodelage du ventricule droit ce qui peut affecter la coaptation des feuillets tricuspidiens et entraîner une IT modérée à sévère. La gradation de celle-ci est détaillée dans un guide spécifique (73).

Enfin, la dysfonction VD est le stade ultime de la défaillance cardiaque et est un marqueur de mauvais pronostic (78). Il existe des recommandations détaillées pour l'évaluation de la fonction ventriculaire droite. Brièvement, l'estimation de la fonction systolique se fait de façon visuelle et est corroborée par les indices de contractilité dont les plus utilisés sont la vitesse maximale de l'anneau tricuspide (au Doppler tissulaire) et son excursion en systole (Figure 20).

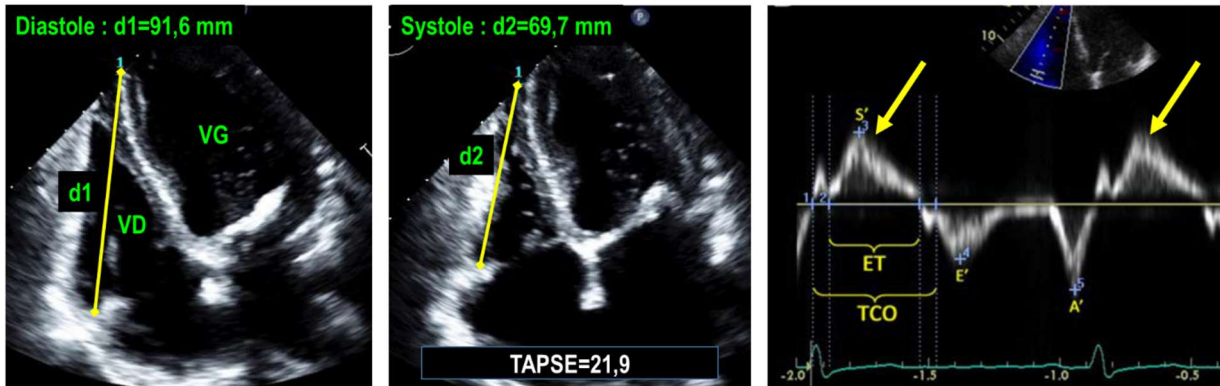


Figure 20 : Les deux images de droite montrent une échocardiographie en incidence apicale 4 cavités (modifiée pour une focalisation sur le VD) respectivement en diastole (à gauche) et en systole (image du milieu). Les indices de la fonction ventriculaire droite les plus couramment utilisés sont 1) l'excursion systolique de l'anneau tricuspide (tricuspid annular plane systolic excursion [TAPSE]) et 2) la vitesse de l'onde S' (image de droite, flèche jaune). Le TAPSE est la différence entre les distances d1 (tracée en jaune en diastole) et d2 (tracée en jaune en systole). Un TAPSE < 17 mm ou une onde S' < 9.5 cm/s suggèrent une dysfonction systolique du VD.

## 2.8. Le remplacement valvulaire aortique

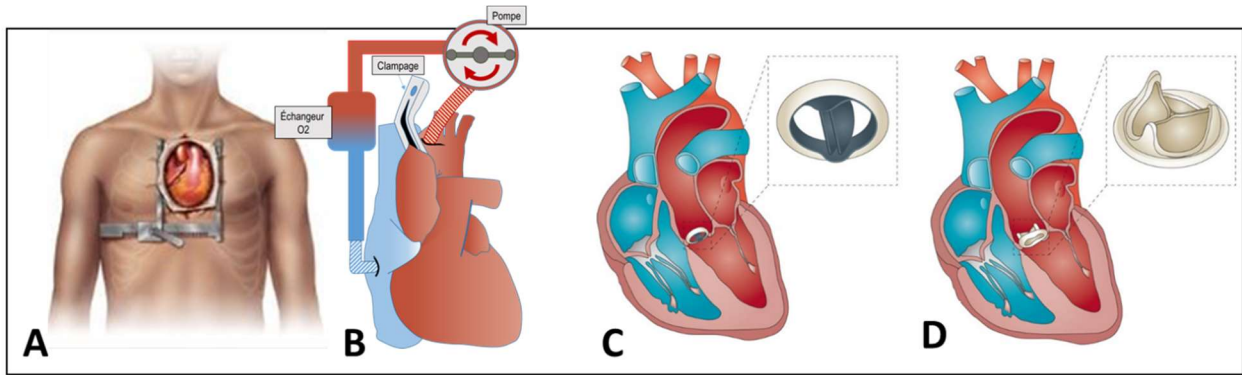
Aucune thérapeutique médicamenteuse n'a à ce jour été développée pour traiter la sténose aortique. Le seul traitement efficace est le remplacement de la valve aortique (RVA) par un substitut prothétique soit par voie chirurgicale (RVAC), soit par cathétérisme interventionnel ou transcathéter (RVAT).

### 2.8.1. Le remplacement chirurgical de la valve aortique

Il s'agit du traitement standard de la SA depuis le début des années 1960 (79) et qui a radicalement changé le pronostic des patients avec valvulopathie aortique. Selon le registre de la Society of Thoracic Surgery (STS) qui fait participer 1000 centres hospitaliers aux États-Unis, 30000 procédures de remplacement valvulaire isolé sont réalisées chaque année (80). Il s'agit de la deuxième procédure la plus fréquente après le pontage aorto-coronaire (PAC) et la première chirurgie valvulaire.

#### 2.8.1.1. Description de la procédure

Elle consiste en la résection des feuillets aortiques et la mise en place d'un substitut prothétique mécanique ou biologique à cœur ouvert (Figure 21). La procédure dure 2 à 3 heures et nécessite une sternotomie médiane et la mise en place d'une circulation extracorporelle (CEC) sous anticoagulation maximale à l'aide d'héparine.



**Figure 21 : Le remplacement valvulaire aortique chirurgical est une intervention à cœur ouvert nécessitant une sternotomie (A) et la mise en place d'une circulation extracorporelle (B). La valve aortique malade est réséquée pour être remplacée par un substitut mécanique (C) ou biologique (D).**

L'aorte est clampée en amont de la canulation ce qui permet d'acheminer le sang depuis le système de pompe et l'oxygénation de celui-ci pour remplacer le cœur et les poumons durant l'intervention (Figure 19 B). Le retour veineux est habituellement effectué au niveau de l'oreillette droite. Après vidange et arrêt du cœur grâce à une solution de cardioplégie injectée dans les artères coronaires, la racine aortique est incisée pour mettre à nu la valve aortique. Après résection des feuillets, l'anneau est calibré afin de choisir une prothèse de taille adéquate. Celle-ci est munie d'un anneau de suture qui servira à son amarrage à l'anneau aortique. L'intervention est terminée par la suture de l'aorte ascendante, le déclampage et le redémarrage du cœur par cardioversion électrique. Les suites opératoires immédiates se font sous surveillance en soins intensifs de courte durée avant un séjour hospitalier régulier pour une durée d'hospitalisation totale médiane de 7-8 jours(80).

### 2.8.1.2. *Choix de la prothèse*

Toutes les prothèses valvulaires cardiaques (PVC), sauf quelques exceptions, ont deux composants principaux : i) un **obturateur**; et ii) un **anneau de suture** constitué du support de la prothèse enrobé d'un matériau textile permettant sa suture à l'anneau natif (81). On distingue deux groupes principaux de prothèses: i) les prothèses mécaniques et ii) les bioprothèses (Figure-20). Les premières ont une durée de vie théoriquement **illimitée** mais **nécessitent un traitement anticoagulant (TAC) à vie** du fait de leur obturateur métallique thrombogène. Les bioprothèses sont munies d'un obturateur tissulaire (le plus souvent du péricarde de bœuf ou une valve aortique porcine décellularisés et traités au glutaraldéhyde) et sont donc sujettes aux **dégénérescences structurelles bioprotétiques (DSB)** limitant leur durée de vie à 8-20 ans, mais **permettent de ne pas utiliser de traitement anticoagulant** (82).

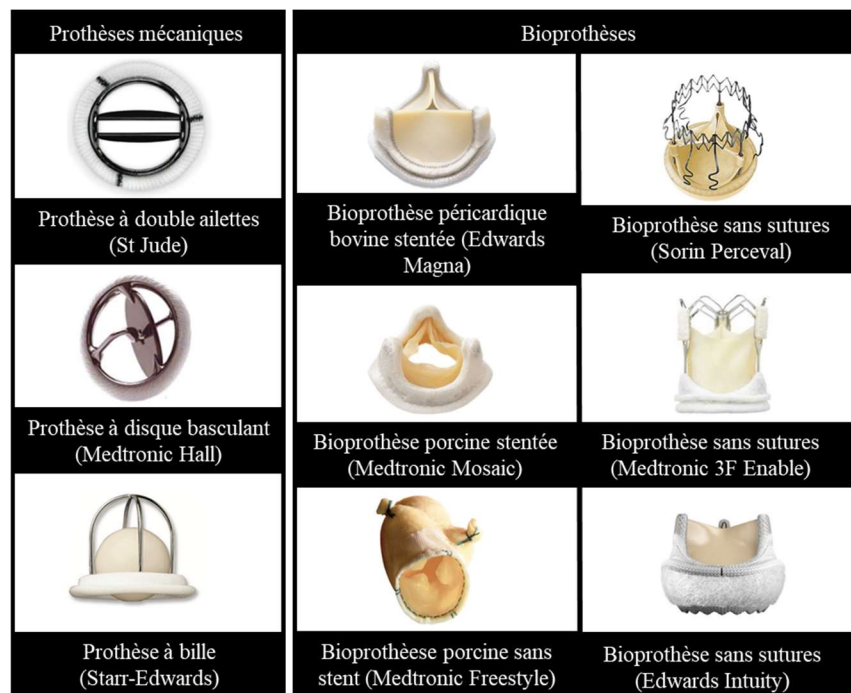
Le choix de prothèse doit donc faire comparer le risque hémorragique et thrombotique associé aux prothèses mécaniques à celui de la nécessité d'une réintervention pour DSB associé aux bioprothèses. Le jeune âge

prédispose aux dégénérescences des bioprothèses qui sont donc à privilégier chez les patients âgés de 65 ans et plus. Étant donné l'âge de survenue de la maladie, les bioprothèses sont les plus utilisées dans l'indication de sténose aortique (30). D'autres paramètres doivent être pris en compte pour optimiser le choix de prothèse dont le choix du patient (Tableau 2).

En faveur d'une bioprothèse	En faveur d'une prothèse mécanique
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Choix du patient informé des risques</li> <li>• Age <math>\geq</math> 60-65 ans (durée de vie de la bioprothèse estimée supérieure à l'espérance de vie)</li> <li>• Haut risque hémorragique</li> <li>• Contre-indication au traitement anticoagulant (TAC)</li> <li>• Mauvaise adhérence prévisible au TAC</li> <li>• Thrombose de prothèse mécanique récurrente malgré TAC</li> <li>• Faible probabilité d'une réintervention valvulaire chirurgicale future ou celle-ci serait à faible risque</li> <li>• Femme en âge de procréer avec grossesse envisagée</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Haut risque de dégénérescence structurelle accélérée: Age &lt; 40 ans; Hyperparathyroïdie</li> <li>• Présence d'une indication à l'anticoagulation au long cours par antivitamine K (AVK)</li> <li>• Un réintervention valvulaire pour dégénérescence structurelle de bioprothèse serait à haut risque</li> </ul>

**Tableau-2 : Facteurs influençant le choix entre prothèse valvulaire aortique mécanique et chirurgicale**

Les prothèses mécaniques à bille, mises au point par A.Starr et M.L.Edwards en 1960, ont été utilisées en position aortique depuis 1963 jusqu'aux années 1980 et ne sont plus implantées de nos jours. C'étaient de volumineuses prothèses aux performances hémodynamiques peu optimales et hautement thrombogènes. Elles ont été remplacées par les prothèses à disque basculant puis par les prothèses à double ailettes qui représentent actuellement la quasi totalité des prothèses utilisées (Figure 22).



**Figure 22 : Les différents types de prothèses chirurgicales utilisées pour remplacer la valve aortique. Le choix des bioprothèses est plus éclectique. Les plus implantées sont les prothèses avec support métallique et feuillets en tissu péricardique bovin ou une valve porcine. Il existe aussi des prothèses sans support métallique dotées de performances hémodynamiques supérieures mais nécessitant un geste supplémentaire de résection de la racine aortique voire de l'aorte ascendante. Plus récemment, ont été mises au point des prothèses déployées sans sutures afin de minimiser le temps opératoire. Enfin, les autogreffes et les allogreffes sont plus rarement utilisées dans l'indication de sténose aortique (82).**

### *2.8.1.3. Risques liés à la procédure et à la prothèse*

#### *2.8.1.3.1. Mortalité et morbidité opératoire*

La mortalité opératoire après RVA (définie par sa survenue dans les 30 jours suivant l'acte chirurgical) dépend de plusieurs facteurs liés au patient ou à l'intervention chirurgicale (Tableau 3). La mortalité dans les 30 jours suivant un RVA isolé est de 2% à 3% (30,80). Plus il y a de gestes associés (PAC, intervention sur une autre valve), plus le risque de mortalité opératoire augmente. Il est possible d'estimer le risque opératoire en utilisant les scores qui intègrent les déterminants de la mortalité opératoire à l'aide de calculateurs en ligne comme le STS score (83) et l'EuroSCORE II (84). Cependant certains facteurs ne sont pas tenus en compte par cette évaluation comme la fragilité des sujets âgés, les hépatopathies sévères, l'aorte porcelaine, etc (85). Aussi l'évaluation du risque opératoire doit faire appel à l'expertise d'une équipe multidisciplinaire si besoin (43,86).



<b>Facteurs liés au patient</b>	<b>Facteurs liés à l'intervention</b>
Age et sexe	Gestes associés
La fonction ventriculaire	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Autres chirurgie valvulaire associée</li> </ul>
Les comorbidités non cardiaques	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Chirurgie de l'aorte ascendante associée</li> <li>• Pontage aorto-coronaire associé</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diabète</li> <li>• Insuffisance rénale chronique</li> <li>• Maladie pulmonaire chronique</li> <li>• Hépatopathie chronique</li> <li>• Fragilité (lenteur, absence d'endurance et inactivité, faiblesse, dénutrition, amaigrissement, déficit cognitif/démences)</li> </ul>	Niveau d'expérience opératoire du centre
Thorax hostile à la chirurgie	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antécédents de chirurgie thoracique ou d'irradiation thoracique</li> <li>• Pontage avec artère mammaire interne croisant la ligne médiane en rétrosternal</li> <li>• Aorte porcelaine</li> <li>• Malformation thoracique</li> </ul>	

**Tableau 3 : Facteurs associés à un surcroît de morbidité et mortalité opératoire suite à un remplacement valvulaire aortique**

Le RVAC peut aussi entraîner des complications opératoires non fatales. On citera i) les complications neurologiques ischémiques et hémorragiques, respectivement dues au clam et la canulation de l'aorte ascendante et à l'héparination du sang pour la CEC; ii) les complications cardiaques : troubles du rythme, troubles de la conduction nécessitant une stimulation cardiaque permanente, l'ischémie et l'insuffisance cardiaque post opératoire, les lésions traumatiques des structures cardiaques, péricardiques et vasculaires; iii) les complications hémorragiques; iv) l'insuffisance rénale; v) les infections du site opératoire et autres infections nosocomiales; et vi) les complications liées à l'anesthésie générale (85). Ces complications peuvent prolonger la durée d'hospitalisation et altérer le pronostic à moyen et long terme.

#### *2.8.1.3.2. La maladie prothétique*

Une fois la phase opératoire dépassée, le patient fait face au risque de dysfonction prothétique qu'on peut classer en : i) sténose et/ou fuites non structurelles; ii) sténose et/ou fuites structurelles; et iii) endocardite infectieuse prothétique (87). La fréquence de ces complications varie en fonction du type, de la taille de la prothèse et des caractéristiques du patient. Aux dysfonctions prothétiques s'ajoutent les complications liées au

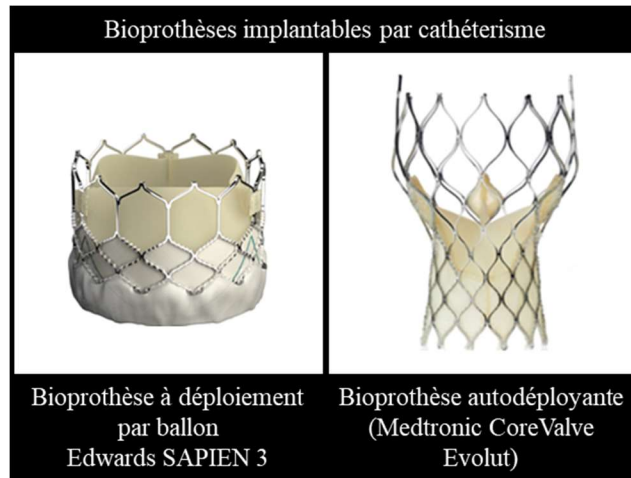


traitement antithrombotique (AVK) à long terme pour les prothèses mécaniques. En effet, l'efficacité de l'anticoagulation par anti-vitamine K (ex. warfarine) est très sensible aux interactions médicamenteuses et à l'alimentation qui peuvent entraîner soit un sous-dosage avec un risque de complications thromboemboliques, soit un surdosage qui s'accompagne d'un risque de complications hémorragiques.

### *2.8.2. Le remplacement de la valve aortique transcathéter (RVAT)*

Du fait du risque opératoire lié au RVAC, un tiers des patients ayant une SA sévère demeurent sans traitement du fait d'un risque chirurgical prohibitif (88,89), d'où le besoin de développer un traitement moins invasif. Au début des années 2000, Cribier et ses collaborateurs ont mis au point une bioprothèse faite de feuillets de péricarde équin montés sur un support en acier qu'il est possible de comprimer autour d'un ballon, réalisant un système insérable par cathétérisme (90). Une fois positionnée au niveau de l'anneau aortique, la bioprothèse est déployée par l'inflation du ballon, repoussant les feuillets malade contre la racine aortique et laissant en place la bioprothèse.

Depuis le premier cas de SA efficacement traité par cette méthode, plus d'une dizaine d'essais cliniques ont été publiés démontrant : 1) la supériorité du RVAT par rapport au traitement médical chez les patients inopérables (91,92); 2) la non infériorité du RVAT au RVAC chez les patients à haut risque chirurgical (93) et les patients à risque modéré (94). Aujourd'hui, le RVAT est en pleine expansion et le nombre de RVAT égalise le nombre de RVAC (95,96). Plusieurs prothèses (toutes biologiques) implantables par cathéter sont disponibles, on en compte deux principales catégories (Figure 23): i) les bioprothèses auto-déployantes à support en nitinol (métal à mémoire de forme) dont la plus utilisée est la « CoreValve » de la firme Medtronic; et 2) Les bioprothèses déployées par ballon dont la plus utilisée est la « Sapien » de la firme Edwards.



**Figure 23 : Les deux principaux types de bioprothèses avec insertion par voie transcathéter. A gauche une bioprothèse implantable par ballon, à droite une bioprothèse auto-déployante.**

Bien que la mortalité opératoire du RVAT soit de seulement 3%, il s'accompagne de risques opératoires qui lui sont propres : i) les régurgitations paravalvulaires (3% à 22%, selon les études et le type de prothèse) (97); ii) la nécessité d'un stimulateur cardiaque permanent du fait de la lésion des faisceaux de conduction auriculo-ventriculaire (98); iii) les complications vasculaires liées à l'introduction d'une voie d'accès artérielle de gros calibre (initialement 22 à 24 French [Fr] soit 6 à 7 mm puis progressivement 14 Fr [4.67 mm]) (99,100); iv) des complications plus rares comme les ruptures annulaires et les lésions de l'appareil mitral (101). Ces complications tendent à diminuer avec les améliorations apportées aux valves interventionnelles de dernière génération. Enfin, la durabilité des bioprothèses percutanées demeure inconnue en comparaison à celle des bioprothèses chirurgicales.

### *2.8.3. Indications opératoires selon les lignes directrices*

Les lignes directrices de pratique classifient les recommandations en fonction de l'importance des preuves cliniques ou de la présence d'un large consensus d'experts (Tableau 4).

Classe de recommandation	Force de la recommandation*	Définition
<b>Classe I</b>	Forte (bénéfice>>>risque)	Efficacité thérapeutique attestée par des preuves cliniques ou fait l'objet d'un accord général
<b>Class II</b>		Efficacité thérapeutique attestée de façon non univoque par les preuves cliniques ou fait l'objet d'opinions divergentes
<b>-Classe II-a</b>	Modérée (bénéfice>>risque)	Le poids des preuves cliniques/opinions est en faveur de l'efficacité thérapeutique
<b>-Classe II-b</b>	Faible (bénéfice≥risque)	Efficacité thérapeutique moins bien établie
<b>Classe III : pas de bénéfice</b>	Modéré (bénéfice=risque)	Efficacité thérapeutique non attestée par des preuves cliniques ou ne fait pas l'objet d'un accord général
<b>Classe III : dangereux</b>	Forte (risque>bénéfice)	Le traitement pose des problèmes de sécurité thérapeutique entraîne un surcroit de morbidité/mortalité

**Tableau 4 : Les différentes classes de recommandation adaptées selon les lignes directrices de la European Society of Cardiology / European Association of Cardiothoracic Surgery (43) et de l'American Heart Association / American College of Cardiology (86).**

Selon les lignes directrices de l'AHA/ACC et de l'ESC/EACTS, le RVA est une indication de **classe I** :

- Si la SA est sévère ( $AVA \leq 1,0 \text{ cm}^2$  et un  $GM \geq 40 \text{ mmHg}$  ou une  $V_{max} \geq 4 \text{ m/s}$ ) **et** symptomatique.
- Si la SA est sévère et asymptomatique, en présence d'une dysfonction VG systolique ( $FEVG < 50\%$ ) ou s'il y a une autre indication à la chirurgie cardiaque.

Le RVA est une indication de **classe II-a** en présence d'une SA asymptomatique:

- Si la SA a un haut grade de sévérité hémodynamique (défini par une  $V_{MAX} > 5.5 \text{ m/s}$  ou un  $GM \geq 60 \text{ mmHg}$ ).
- Si l'épreuve d'effort montre une chute de la tension artérielle ou une faible tolérance à l'effort.
- Si la SA est modérée ( $V_{max} 3-3.9 \text{ m/s}$ ) et il y a une autre indication chirurgicale (PAC, autre valve, aorte ascendante).

Enfin, le RVA est une indication de **classe II-b** en présence d'une SA sévère asymptomatique si le taux de progression annuel de la  $V_{MAX}$  excède  $0,3 \text{ m/s}$  et si la chirurgie est à bas risque.

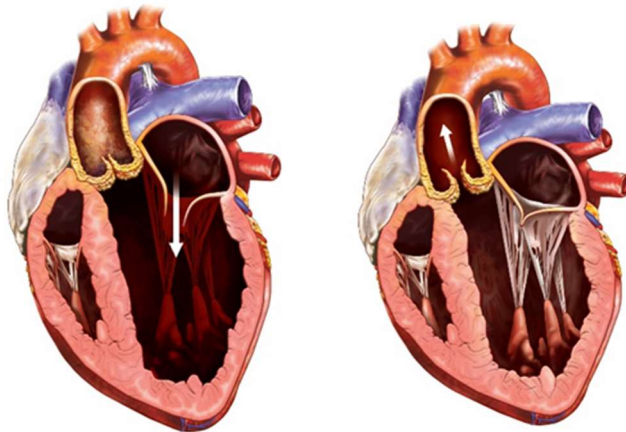
Les lignes directrices américaines et européennes ont été mises à jour pour inclure le RVAT. Il est à envisager pour les mêmes indications avec une **classe I** si le risque chirurgical est élevé et de **classe II-a** en présence d'un risque chirurgical modéré (43,86).

### 3. Sténose aortique à bas débit (SA-BD)

#### 3.1. Description d'une entité difficile à prendre en charge

##### 3.1.1. Phénotype et étiologie de la SA-BD :

La SA à "priori" sévère ( $AVA \leq 1.0 \text{cm}^2$ ) à bas débit (SA-BD) est définie par la présence d'un gradient moyen < 40 mmHg et une FEVG altérée soit <50%. Typiquement, le VG est dilaté et le VÉj est abaissé en dessous de  $35 \text{ml/m}^2$ . L'épaisseur pariétale relative (EPR) est en dessous de 0.42 voire 0.33, ce qui caractérise un remodelage/hypertrophie excentriques (Figure 24).



**Figure 24 : Forme classique de la sténose aortique (SA) à bas débit. Elle est caractérisée par un ventricule gauche typiquement dilaté (image de gauche, en diastole), se contractant peu en systole (image de droite). La dysfonction systolique est responsable d'une baisse du flux éjectionnel. Le gradient étant une fonction carrée du flux selon la loi de Bernouilli, un bas gradient peut masquer une SA sévère.**

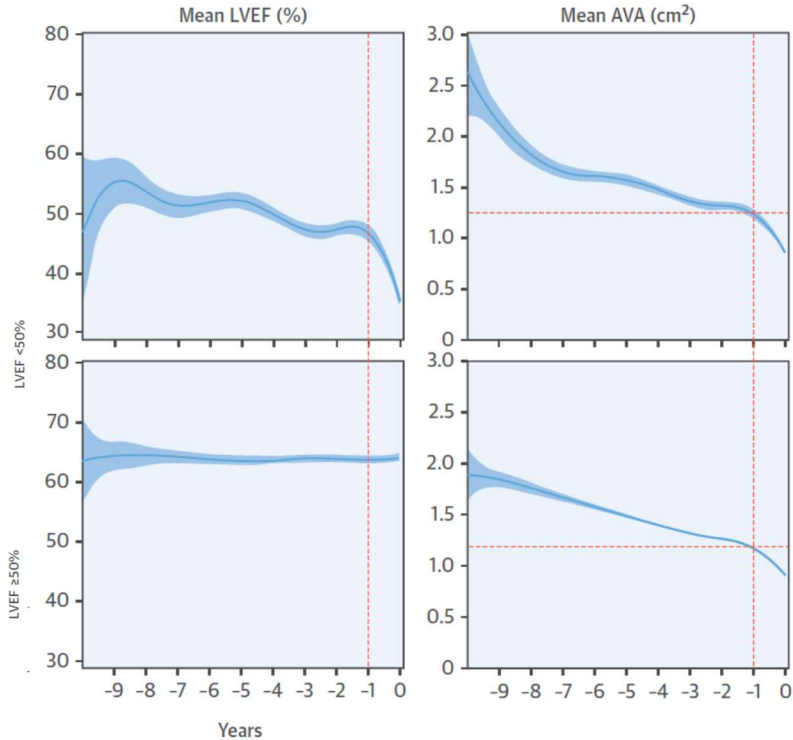
Décrite pour la première fois par Blase Carabello et al en 1980 (102), elle représente 20% des SA (37,103-105). La raison pour laquelle certains patients développent ce phénotype est partiellement connue. Il y a deux hypothèses:

- Cardiopathie préexistante : Une dysfonction ventriculaire gauche est déjà installée à laquelle la sténose aortique se surajoute sans l'avoir provoquée. Entre 50 et 70% des patients avec SA-BD ont une maladie coronariennes athérosclérotique (MCA) significative et 30-40 % ont subi un ou plusieurs infarctus du myocarde (104,105). Chez ces patients, la perte de la contractilité concerne une partie plus ou moins grande du VG en fonction de l'étendue de l'ischémie/nécrose myocardique, expliquant une FEVG<50%. Il est à noter que la MCA et la SA partagent beaucoup de facteurs de risque. Outre les cardiopathies ischémiques qui sont les plus souvent en cause, toutes les atteintes myocardiques primaires ou secondaires peuvent abaisser la FEVG et donner le phénotype de SA-BD

(cardiomyopathies dilatées ou hypertrophiques héréditaires ou idiopathiques, les atteintes infiltratives, parasitaires, inflammatoires, etc).

- Cardiopathie induite : La baisse de la FEVG est ici la conséquence de la SA. A un certain degré d'obstruction myocardique, la tension pariétale devient tellement élevée qu'un VG normal serait incapable de conserver une contractilité normale conformément à la "loi cardiaque" de Frank et Starling (34).

En réalité, ces deux hypothèses ne sont pas mutuellement exclusives. La diminution des performances éjectionnelles du VG est à la fois liée à la surcharge de pression et à une atteinte myocardique intrinsèque (106). D'après une étude animale (modèle canin de SA avec constriction progressive de l'aorte ascendante) par Koide et al de l'équipe de Blase Carabello, les animaux qui développent une FEVG basse, avaient déjà avant la constriction de l'aorte : un ventricule plus dilaté, une plus faible EPR et une plus forte tension pariétale, bien que dans des limites considérées normales (35). Récemment, une étude a permis d'explorer de façon comparative et rétrospective l'histoire naturelle de la FEVG entre un groupe de SA-BD et un groupe de SA avec FEVG normale (37). Il a été possible de voir que  $3\pm 1$  ans avant le diagnostic de SA-BD, leur FEVG moyenne était déjà insensiblement en dessous de la limite inférieure de la normale (49%), tandis que pour les SA à FEVG normale, la FEVG au temps  $-3\pm 1$  ans était supérieure à 60%. Ces derniers avaient gardé une FEVG remarquablement stable sur 10 ans malgré l'évolution de la sténose, tandis que la FEVG des patients SA-BD s'est maintenue autour de 50% avant de chuter brutalement à 35% au moment où l'AVA est passée en dessous de  $1.2 \text{ cm}^2$  (Figure 25). D'après les auteurs : i) certains déterminants altérant la contractilité intrinsèque ont pu jouer un rôle synergique avec une prédisposition "naturelle" pour générer le phénotype de SA-BD; ii) le paradigme classique d'hypertrophie concentrique adaptative précédant la dilatation et la désadaptation, doit probablement changer; iii) la dysfonction VG s'aggrave brutalement au moment où l'AVA descend en dessous de  $1,2 \text{ cm}^2$  soit avant qu'elle ne devienne sévère, suggérant que les SA-BD sont vulnérables à une SA moins sévère.



**Figure 25 : Évolution de la FEVG (colonne de gauche) et de l'aire valvulaire aortique (AVA, colonne de droite) sur les 10 années précédant la date (T0) du diagnostic de sténose aortique (SA) sévère : Comparaison entre SA à FEVG normale (rangée de graphes du bas) et SA à bas débit (SA-BD) (rangée du haut). Pour les patients avec SA-BD à T0, la FEVG a brutalement chuté au moment où l'aire valvulaire est passée en dessous de 1.2cm<sup>2</sup>, tandis qu'elle est restée stable chez les patients avec FEVG à T0.**

### 3.1.2. Un défi diagnostique et thérapeutique

La SA-BD est une des principales causes d'évaluation hémodynamique discordante (voir section 2.7.2.1.4). Pour cela, une nouvelle classification de la SA a été proposée qui tient compte du volume éjectionnel ( $VÉ_j$ ), étant donné qu'il détermine fortement le GM (Tableau-5). Elle caractérise différents patrons de flux-gradient-FEVG avec, pour chacun, une stratégie diagnostique et thérapeutique différente. Cette classification a démontré sa supériorité par rapport à la seule FEVG (107,108). Elle prévoit deux type de SA-BD, la forme classique (FEVG<50%) qui est à l'étude dans ce mémoire, et la forme paradoxale, appelée ainsi car elle associe un bas débit ( $VÉ_j \leq 35 \text{ml/m}^2$ ) malgré une FEVG préservée (109). Par convenance pour cette étude, l'abréviation SA-BD sera utilisée pour nous désigner la forme classique.

	SA à débit normal (>35ml/m <sup>2</sup> ) à haut gradient (≥40mmHg)	SA à débit normal (>35ml/m <sup>2</sup> ) à bas gradient (<40mmHg)	SA à bas débit (≤35ml/m <sup>2</sup> ), bas gradient (<40mmHg) Forme paradoxale	SA à bas débit (≤35ml/m <sup>2</sup> ), bas gradient (<40mmHg) Forme classique
AVA (cm <sup>2</sup> )	≤1.0 cm <sup>2</sup>	≤1.0 cm <sup>2</sup>	≤1.0 cm <sup>2</sup>	≤1.0 cm <sup>2</sup>
AVA indexée (cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> )	≤0.6 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup>	≤0.6 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup>	≤0.6 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup>	≤0.6 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup>
GM (mmHg)	≥40	<40	<40	<40
Ratio des vitesses Doppler	<0.25	<0.25	<0.25	<0.25
DTDVG (mm)	45-55	45-55	<47	>50
EPR	>0.43	>0.43	>0.50	0.32-0.55
Dysfonction diastolique	Légère/Modérée	Légère/Modérée	Modérée/Sévère	Modérée/Sévère
FEVG (%)	>50%	>50%	>50%	<50%
SGL(%)	15-20	15-20	<15	<15
VÉj (mL/m <sup>2</sup> )	>35	>35	≤35	≤35
Flux éjectionnel (mL/s)	>210	≤210	≤210	≤210

**Tableau-5 : Caractéristiques hémodynamiques et ventriculaires gauches typiques des différents types de sténose aortique selon la nouvelle classification hémodynamique adoptée par les lignes directrices et qui tient compte du patron de flux/gradient. En surbrillance, la forme classique de la SA à bas débit. AVA : Aire valvulaire aortique; GM : gradient moyen; DTDVG : diamètre télédiastolique ventriculaire gauche; EPR : épaisseur pariétale relative; FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche; SGL : strain global longitudinal; VÉj : volume éjectionnel.**

Le défi majeur réside dans la distinction entre: i) une atteinte ventriculaire prédominante avec un effondrement des forces d'ouverture valvulaires expliquant une AVA≤1,0cm<sup>2</sup>, mimant une sténose sévère alors qu'elle est modérée (SA pseudo-sévère[SAPS]); et ii) une atteinte valvulaire prédominante, la sténose serait alors réellement sévère (SARS) et la dysfonction ventriculaire gauche en serait plutôt la conséquence.

La distinction entre SARS et une SAPS est fondamentale car ces patients ont une forte mortalité opératoire (8-33%) du simple fait de la dysfonction systolique (1,110-112). En présence d'une SAPS, le RVA risque d'être

futile voire délétère (113). En présence d'une SARS, le devenir des patients sans RVA est catastrophique avec une mortalité de plus de 50% dès la première année suivant le diagnostic (114,115).

### 3.2. Sténose réellement sévère ou sténose pseudo sévère ?

#### 3.2.1. L'épreuve de stress sous dobutamine

En présence d'une SA-BD, les lignes directrices recommandent d'effectuer une gradation hémodynamique après restauration de conditions de débit normal en utilisant une épreuve de stress à la dobutamine (ESD), un agent inotrope positif  $\beta_1$  adrénergique. Le protocole de l'ESD prévoit une augmentation par paliers du débit de perfusion de dobutamine (incrément de  $5 \mu\text{g/kg/mn}$  jusqu'à un maximum de  $20 \mu\text{g/kg/mn}$  [faible dose]). Une mesure de l'AVA et du GM est effectuée à chaque palier.

En cas de SAPS, il est attendu que le rétablissement d'un flux normal restaure les forces d'ouverture valvulaire et augmente l'AVA au-delà de  $1,0\text{cm}^2$  sans que le GM ne dépasse  $40\text{mmHg}$ . En présence d'une SARS, l'AVA reste  $\leq 1,0 \text{ cm}^2$  et le GM augmente et dépasse  $40 \text{ mmHg}$  (116) (Figure 25). Les lignes directrices américaines actuelles suggèrent le RVA en présence de ces deux critères tandis que les lignes directrices européennes ne retiennent que le premier critère (43,44,86).

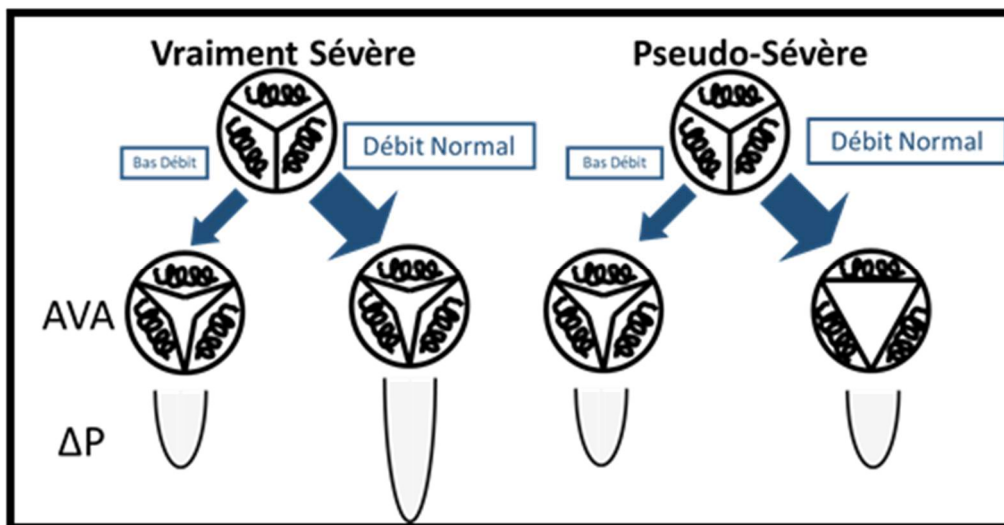


Figure 25 : Distinction entre sténose aortique réellement sévère (SARS) et sténose aortique pseudo-sévère (SAPS) à l'épreuve de stress sous dobutamine ( $\beta_1$  adrénergique inotrope positif). À gauche, en présence d'une SARS, l'augmentation du débit entraîne une majoration du gradient moyen ( $\Delta P$ ) avec une aire valvulaire aortique (AVA) qui se maintient en dessous de  $1,0 \text{ cm}^2$ . À droite, en présence d'une SAPS, l'AVA augmente sans que  $\Delta P$  ne dépasse  $40 \text{ mmHg}$ .

Dans la pratique réelle, la discordance persiste chez 30% des patient car le flux transvalvulaire n'augmente pas suffisamment pour concilier AVA et GM (117,118). D'autre part, 30-40% des patients dépassent les conditions



de débit normal (autour de 250ml/s) (117) et atteignent un  $GM > 40$  mmHg mais avec une  $AVA > 1,0$  cm<sup>2</sup>, donnant une discordance inverse (119). En effet, une SA modérée peut générer un haut gradient dans des conditions artificielles de flux valvulaire supra-normal.

Enfin, certains facteurs limitent la faisabilité de l'ESD. D'abord, elle nécessite une certaine expertise et un plateau technique adapté. Ensuite, la dobutamine n'est pas sans effets indésirables en présence d'hyperexcitabilité ventriculaire ou atriale et de cardiomyopathies restrictives. Par ailleurs, l'ESD nécessite d'arrêter les  $\beta$ -bloquants, un des traitements de fond de l'insuffisance cardiaque systolique.

### 3.2.2. Nouveaux critères de sévérité

La pertinence des critères retenus par les lignes directrices sous ESD (critères classiques :  $GM \geq 40$  mmHg et  $AVA \leq 1,0$  cm<sup>2</sup>) pour confirmer une SARS n'a jamais été évaluée. Les références citées pour justifier ce choix ont toutes retenu une AVA maximale sous dobutamine ( $AVA_{MAX} > 1,2$  cm<sup>2</sup>) pour définir une SAPS. De sorte que, dans ces études, parmi les patients avec SA jugée SARS, seuls 25-50% ont satisfait le critère  $GM \geq 40$  mmHg au pic du stress (113,120). Enfin, nous avons récemment démontré que les critères classiques n'étaient pas valides pour distinguer une SARS d'une SAPS ni pour prédire le devenir des patients (119); d'où la nécessité de développer de nouveaux critères de sévérité en présence d'une SA-BD.

#### 3.2.2.1. L'aire valvulaire projetée à débit transvalvulaire normal (250ml/s)

A l'issue d'une ESD, on utilise les valeurs d'AVA et de  $F\acute{E}j$  obtenus à chaque palier pour tracer la courbe de compliance valvulaire (CV, Figure 26, AVA en fonction du  $F\acute{E}j$ ). Cette courbe est approximativement linéaire et permet d'estimer l'AVA qu'aurait le patient s'il avait atteint un flux normal (250ml/s).

$$AVA_{Proj} = AVA_{Repos} + CV \times (250 - F\acute{E}j_{Repos})$$

Cette méthode permet de résoudre les cas de discordance hémodynamique persistante ( $AVA \leq 1,0$  cm<sup>2</sup> et  $GM < 40$  mmHg) du fait d'une faible augmentation du  $F\acute{E}j$  (faible réserve de flux), mais aussi les discordances inverses ( $AVA > 1,0$  cm<sup>2</sup> et  $GM > 40$  mmHg) du fait d'une augmentation excessive du flux. En définitive, l' $AVA_{Proj}$  est une standardisation de l'AVA par rapport à une valeur fixée de  $F\acute{E}j$ , ce qui la rend moins dépendante du flux que les critères hémodynamiques classiques.

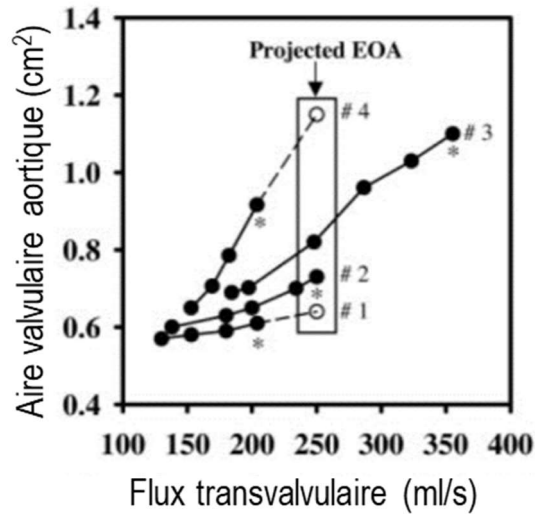


Figure 26 : Détermination par échocardiographie de stress sous dobutamine (ESD) de l'aire valvulaire projetée ( $AVA_{Proj}$ ) à un flux éjectionnel (FÉj) normal (250 ml/s). Les points pleins correspondent aux couples AVA-FÉj à chaque palier de stress. Notez la discordance hémodynamique ( $AVA \leq 1,0 \text{ cm}^2$  et  $GM < 40 \text{ mmHg}$ ) persistante chez les patients #1 et #4 (FÉj max  $\approx 200 \text{ ml/s}$ ). Les points blancs correspondent à la projection de l'AVA en supposant que le FÉj normal est atteint en utilisant la pente de la droite de régression. Le patient #3 est un cas de discordance inverse avec surestimation de l'AVA du fait d'un FÉj supranormal, la sévérité est mieux reflétée par l'AVA à 250 ml/s.

L' $AVA_{Proj}$  a démontré sa supériorité aux critères classiques pour distinguer une SAPS d'une SARS et pour prédire le devenir des patients (117-119,121). Cependant, son calcul peut paraître laborieux. Une méthode simplifiée, qui ne nécessite que la mesure du FÉj et l'AVA maximaux obtenus sous dobutamine en plus des valeurs de repos (Figure 27), permet d'obtenir les mêmes résultats et peut être substituée de façon fiable à la méthode conventionnelle (118) :

$$AVA_{Proj} = AVA_{Repos} + \frac{AVA_{Max} - AVA_{Repos}}{FÉj_{Max} - FÉj_{Repos}} \times (250 - FÉj_{Repos})$$

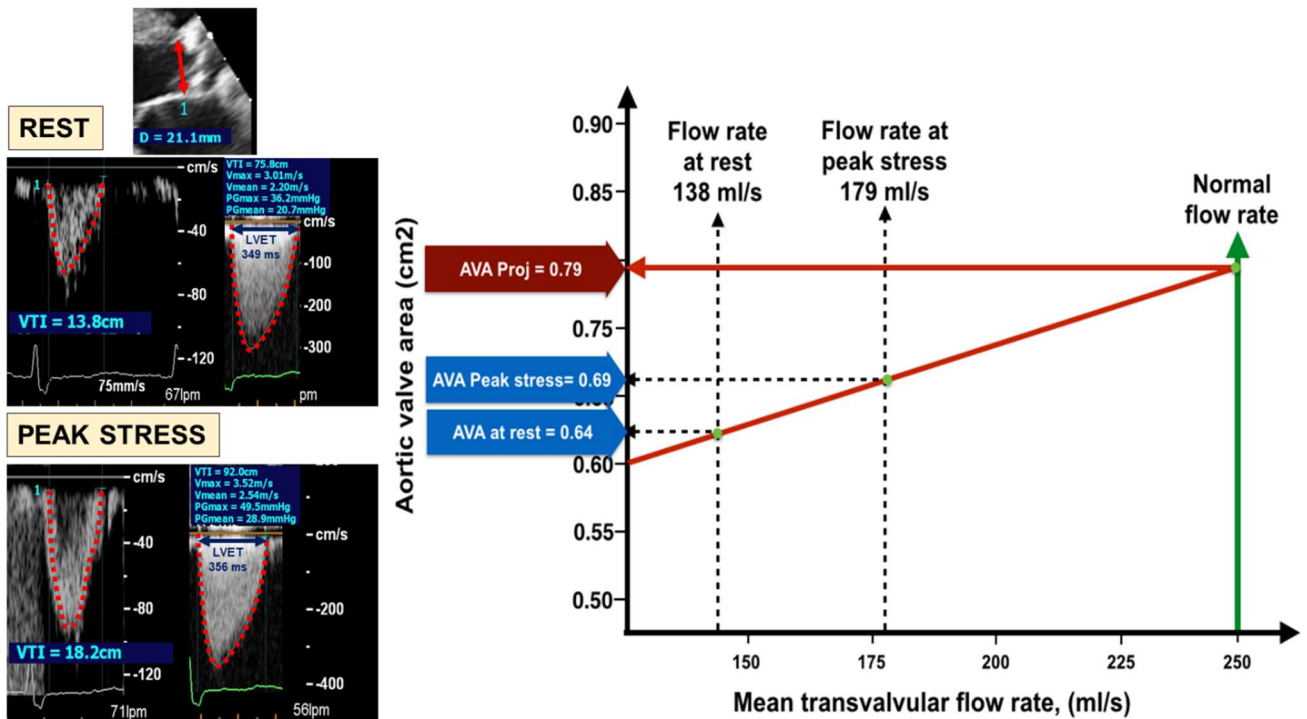


Figure-27 : Méthode simplifiée de calcul de l'aire valvulaire projetée (AVA<sub>Proj</sub>). Les valeurs de flux éjectionnel (FÉj, ici noté « flow rate ») et d'AVA au repos (ici noté « at rest ») et au pic de stress (ici noté « peak stress ») sous dobutamine sont suffisantes pour avoir une estimation fiable de l'AVA<sub>Proj</sub>.

Cependant, il est important de noter que le calcul de l'AVA<sub>Proj</sub> n'est pas fiable si l'augmentation du FEj est < 15%, ce qui est le cas de 10% des patients (119). En outre, elle ne résout pas le problème de la contre-indication relative à la dobutamine chez certains patients et la nécessité d'une certaine expertise.

### 3.2.2.2. La charge calcique valvulaire par TACO

La CCVA (voir section 2.7.2.2) trouve tout son intérêt en présence d'une gradation hémodynamique discordante. Elle est d'une grande précision diagnostique (autour de 90% de classification correcte de sévérité) et d'une grande fiabilité. En outre, il s'agit d'un score anatomique, totalement indépendante du flux. La CCVA a permis de mieux comprendre le phénomène de la discordance hémodynamique en démontrant que 50% des SA discordantes étaient sévère (59). De plus son innocuité et sa facilité de réalisation, contrairement à la dobutamine, en fait un test réalisable chez tous les patients.

Cependant, les seuils de sévérité calciques, désormais adoptés par les lignes directrices (43), ont été mis au point dans des populations dont la FEVG était préservée. Si la sévérité de l'atteinte valvulaire peut être déterminée avec la CCVG, les seuils actuels ne peuvent être utilisés pour stratifier le risque des patients. Il est à redouter que les patients avec SA-BD, du fait de leur dysfonction systolique, seraient vulnérables à un obstacle

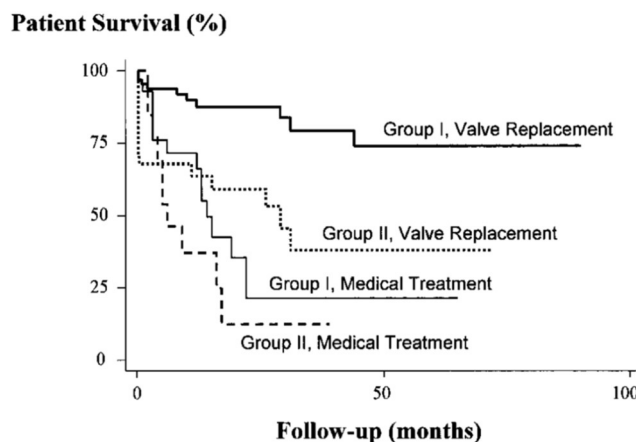
calcique plus modéré que des patients dont la fonction ventriculaire est préservée. D'où le besoin de nouvelles données de recherche révélant les seuils de CCVA spécifiques à la SA-BD.

### 3.3. Absence de stratégie pour guider la décision thérapeutique

Comme nous l'avons précisé plus haut, la sévérité réelle de la sténose n'est qu'un des déterminants de la sévérité globale de la maladie. Cette dernière est aussi largement dépendante de l'atteinte ventriculaire (en plus de l'âge, du sexe et des comorbidités). Ceci est particulièrement vrai pour la SA-BD qui a déjà un pronostic sombre du fait de la sévérité de l'atteinte ventriculaire (1,105,110). Or, les lignes directrices n'intègrent que très peu cette variable dans l'évaluation de la sévérité de la maladie, bien que la présence d'une dysfonction ventriculaire gauche soit considérée comme un signe d'alarme, d'où la nécessité d'une stratification du risque évaluant la sévérité globale intégrant l'ensemble coeur-valve aortique. Une telle stratégie pourrait être plus à même d'optimiser le choix thérapeutique et d'améliorer le devenir des patients.

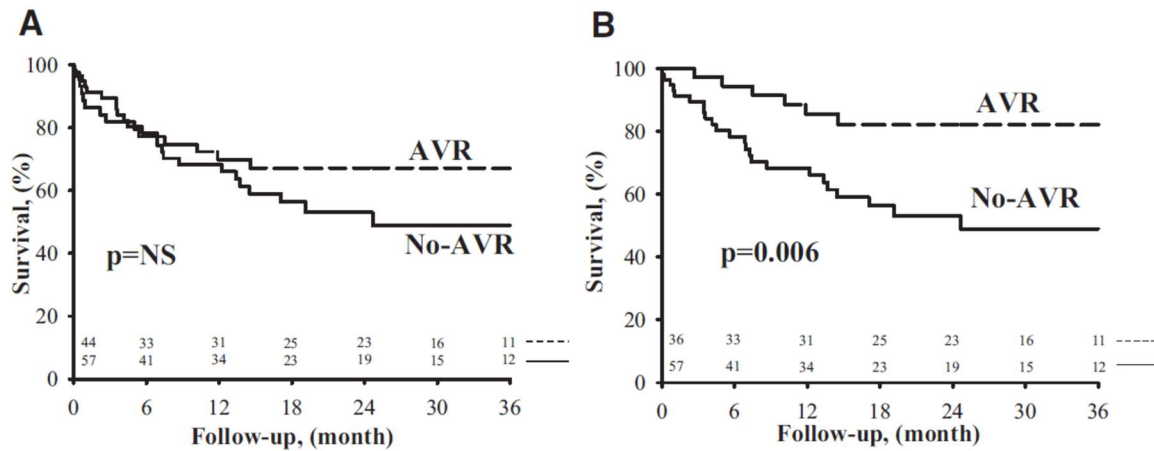
#### 3.3.1. La réserve de flux

La réserve de flux (RF), définie par une augmentation du VEj  $\geq 20\%$  à l'ESD, est le seul paramètre de sévérité de l'atteinte ventriculaire proposé pour la stratification du risque en présence d'une SA-BD par les lignes directrices. La présence d'une RF a été associée à une mortalité opératoire de 5-8% contre 20-33% (Figure-28) en l'absence de RF (1,122), raison pour laquelle le RVA est une indication de classe I en présence d'une réserve de flux mais de classe II-a en l'absence de réserve de flux(43).



**Figure 28 : Diagrammes de survie Kaplan-Meier comparant les sténose aortiques à bas débit (SA-BD) avec réserve contractile (groupe I) et sans réserve contractile (groupe II), opérés (traits pleins) et non opérés (traits en pointillés ou discontinus) selon Monin et al (1).**

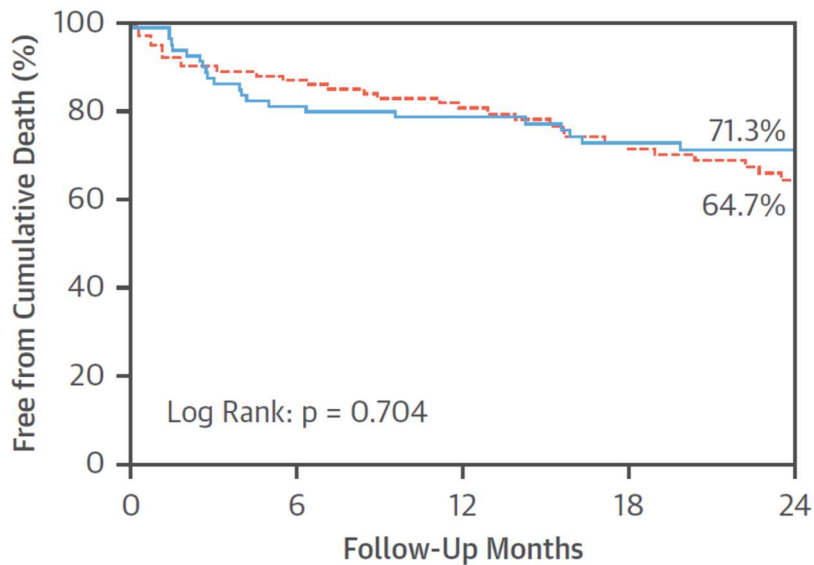
Cependant, le RVAC était toujours associé à un meilleur pronostic dans le groupe de patients sans réserve contractile, surtout quand la délicate phase post opératoire immédiate était dépassée (114,122) (Figure 29). Aussi, l'absence de RF ne doit pas faire refuser le RVA.



**Figure 29 : Diagrammes de survie Kaplan-Meier comparant les patients opérés (AVR pour aortic valve replacement) et non opérés (no-AVR). En A, tous les patients avec sténose aortique à bas débit (SA-BD). En B, les patients ayant survécu la phase post opératoire immédiate.**

En outre, l'évaluation de la RF comporte de nombreuses limitations :

- Elle a été développée par une seule équipe et n'a pas été répliquée.
- Elle a été conçue pour stratifier le risque chirurgical et prédire l'amélioration post opératoire de la FEVG. Or, il a été démontré que l'amélioration post-opératoire de la FEVG était similaire entre les patients avec et sans RF (111). A l'ère du RVA transcathéter (RVAT) beaucoup moins invasif, la RF est moins pertinente. Une récente publication étude (Figure 30) a démontré que la RF n'avait aucune influence sur le devenir post opératoire précoce et tardif des patients ayant une SA-BD après un RVAT (123).



**Figure-30 : Diagramme de survie Kaplan-Meier comparant la mortalité entre les patients ayant une sténose aortique à bas débit avec (ligne continue bleue) et sans réserve de flux (ligne discontinue rouge).**

- D'un point de vue physiologique, la réserve contractile n'est que partiellement reflétée par la RF. En effet, sous dobutamine, le FÉj peut augmenter de façon importante sans augmentation du VÉj : i) un même VÉj peut être éjecté en un temps plus court et ii) la tachycardie induite par la dobutamine raccourcit considérablement le remplissage en diastole et empêche l'augmentation du VÉj. En effet, nous avons démontré que 90% patients augmentent leur FÉj  $\geq 15\%$  sous dobutamine (119). L'éjection d'un même volume en un temps plus court implique forcément la présence d'une réserve contractile et ceci est reflété par l'augmentation quasi constante de la FEVG sous dobutamine. D'ailleurs, nous avons trouvé que la FEVG au pic de stress à la dobutamine était un facteur indépendant de bon pronostic dans une population de SA-BD restant sous traitement conservateur (119).

Étant données les limitations de la RF, il est nécessaire d'explorer d'autres outils pronostiques permettant de stratifier le risque des patients par la quantification de la sévérité de l'atteinte ventriculaire gauche. Plusieurs méthodes ont émergé ces dernières années : i) le SGL au repos et sous dobutamine par la méthode échographique du « speckle tracking », qui donne une estimation plus précise et plus sensible que la FEVG mais qui n'est pas réalisable chez tous les patients (124); 2) la quantification et la caractérisation de la fibrose myocardique par résonance magnétique, une méthode émergente et prometteuse mais dont la valeur incrémentale est en cours d'évaluation (125); 4) les biomarqueurs cardiaques : troponines ultra sensibles, les marqueurs de fibrose myocardique et les peptides natriurétiques de type B.

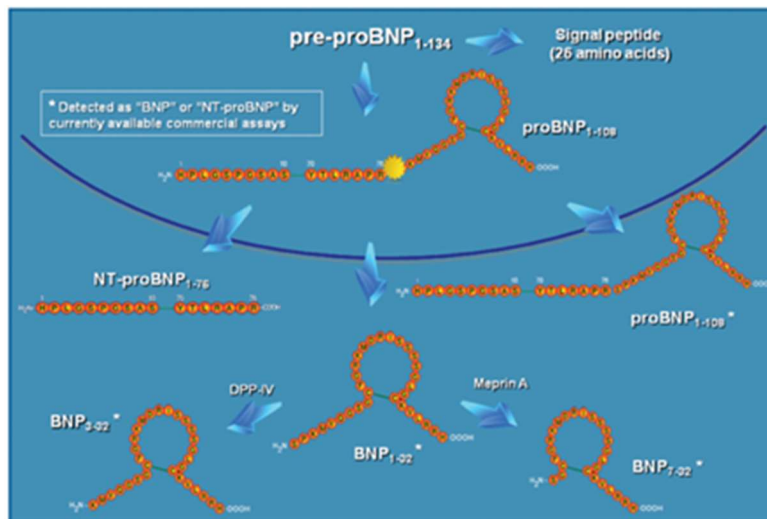
### 3.3.2. Les peptides natriurétiques de type B

#### 3.3.2.1. Définition

Le peptide natriurétique de type B (BNP) est une hormone cardiaque impliquée dans l'homéostasie hydro-électrolytique, initialement isolé dans le cerveau porcin (d'où son nom *B-type* pour *Brain*). Dans sa forme humaine, c'est un peptide de 32 acides aminés sécrété quasi exclusivement par les cellules musculaires cardiaques en réponse à une augmentation de la tension pariétale(126). Il améliore la relaxation cardiaque et exerce un rétrocontrôle négatif sur la vasoconstriction, la rétention hydrosodée et l'action antidiurétique du système rénine-angiotensine-aldostérone(127). Cette action aboutit à diminuer la tension pariétale myocardique en diminuant la surcharge volumique et la tension artérielle.

#### 3.3.2.2. Synthèse métabolisme élimination

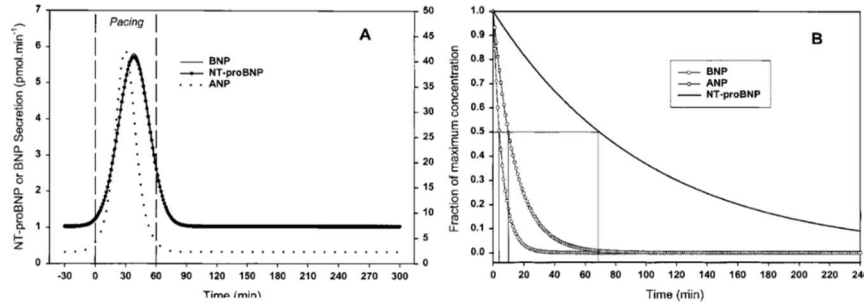
Le BNP est une des rares hormones cardio-spécifiques. En effet, bien qu'il soit possible de l'isoler dans d'autres tissus, sa production est quasi exclusivement cardiaque (128). L'augmentation de la tension pariétale suite à une surcharge de volume et/ou de pression active le gène du BNP. Ceci aboutit à la synthèse du proBNP, un précurseur de 108 acides aminés qui sera clivé en une fraction C-terminale, le BNP et une fraction N-terminale, le NT-proBNP qui est un polypeptide de 76 acides aminés biologiquement inactif (Figure 30a) (129).



**Figure 31-a : Activation du gène pré-proBNP suite à l'augmentation de la tension pariétale et sécrétion du BNP et du NT-proBNP.**

Ainsi, le BNP et le NT-proBNP sont sécrétés de façon équimolaire (Figure 30). Sur le plan de la clairance sanguine, le BNP est éliminé de deux façon : i) par ses propres récepteurs (NPR-A) situés à la surface des cellules cibles et ii) par l'action de l'endopeptidase neutre. En revanche le NT-proBNP est un déchet métabolique, éliminé passivement par le foie et le rein (130). Il en ressort que le BNP a une demi-vie très courte,

de l'ordre de quelques minutes tandis que le NT-proBNP a une demi vie de plus d'une heure (Figure -30) (131). Ceci explique que les valeurs seuils utilisées en clinique pour le BNP sont inférieures à celle du NT-proBNP. Enfin, les deux biomarqueurs sont influencés par le sexe et augmentent avec l'âge, de sorte que la valeur maximale prédite pour les hommes les plus âgés est proche de la valeur maximale prédite pour les femmes les plus jeunes.



**Figure 31-b: Sécrétion cardiaque du peptide natriurétique de type B (BNP) et de la fraction aminotermine de son précurseur (NT-proBNP) suite à l'induction d'une insuffisance cardiaque aigue par stimulation cardiaque rapide chez le mouton. A gauche, le débit de sécrétion du BNP et du NT-proBNP (les deux lignes continues) sont équimolaires. A droite l'élimination du BNP, biologiquement actif, est beaucoup plus rapide (demi-vie de quelques minutes) que le NT-proBNP qui est assimilable à un déchet métabolique. D'après Pemberton et al (131).**

### 3.3.2.3. Utilité clinique du BNP et du NT-proBNP

#### 3.3.2.3.1. BNP/NT-proBNP et insuffisance cardiaque

L'insuffisance cardiaque est définie par l'incapacité du cœur à assurer un débit cardiaque normal avec des pressions de remplissage normales. Elle aboutit à une insuffisance respiratoire par congestion pulmonaire qui est difficile à distinguer d'une insuffisance respiratoire de cause pulmonaire ou métabolique. Or, le diagnostic rapide de l'insuffisance cardiaque est déterminant car une urgence cardiologique doit être rapidement traitée.

Avant l'avènement des peptides natriurétiques, le diagnostic de l'insuffisance cardiaque aigue et chronique reposait sur un faisceau d'arguments anamnestiques (la dyspnée), cliniques (l'auscultation respiratoire, les signes de congestion cardiaque, etc) et radiologiques (syndrome interstitiel, opacités pulmonaires confluentes en ailes de papillon sur une radiographie thoracique). L'insuffisance cardiaque n'était confirmée que par le cathétérisme cardiaque avec la mesures des pressions de remplissage et des pressions capillaires pulmonaires. En tant qu'hormones cardiospécifiques, le BNP et le NT-proBNP ont considérablement amélioré la pratique clinique en permettant de distinguer avec une grande précision diagnostique (combinaison entre sensibilité et spécificité diagnostique) une cause cardiaque d'une cause non cardiaque (132,133). Ils permettent aussi de surveiller l'efficacité du traitement diurétique dont l'administration s'accompagne d'une diminution marquée des



deux bio-marqueurs (134). Ceci a permis d'améliorer l'efficacité de la prise en charge des dyspnées aiguës tout en diminuant considérablement les coûts (129).

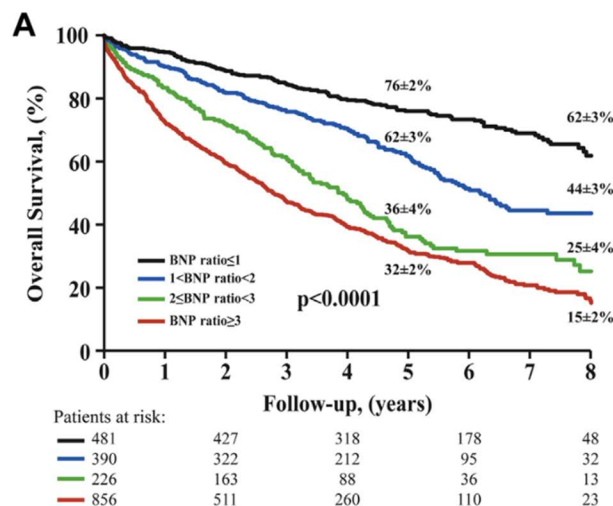
Au-delà du diagnostic positif de l'insuffisance cardiaque, les peptides natriurétiques ont une valeur pronostique. Une fois la poussée de décompensation cardiaque jugulée par le traitement diurétique, les patients qui normalisent le moins les peptides natriurétiques sont les plus à risque de réhospitalisation et de décès (135, 136).

### 3.3.2.3.2. BNP/NT-proBNP et sténose aortique

Une des plus importantes utilités potentielles des peptides natriurétiques dans la sténose aortique est de signaler la présence d'une détérioration infra-clinique de la fonction ventriculaire gauche. Ceci permettrait de poser à temps l'indication de RVA, avant la survenue des symptômes (137). Les deux biomarqueurs ont été bien corrélés à la survenue de symptômes et au bénéfice lié au RVA (138-140). Bergler-Klein et al ont démontré que le BNP <130 pg/ml ou le NT-proBNP <592pg/ml étaient associés à un bon pronostic en présence d'une sténose aortique sévère asymptomatique (141). Étant donnée la variabilité de la concentration sanguine des deux peptides natriurétiques en fonction de l'âge et du sexe, Clavel *et al* ont développé le ratio d'activation clinique du BNP (BNP-ratio) :

$$BNP_R = \frac{\text{Valeur de BNP mesurée}}{\text{valeur maximale prédite pour l'âge et le sexe}}$$

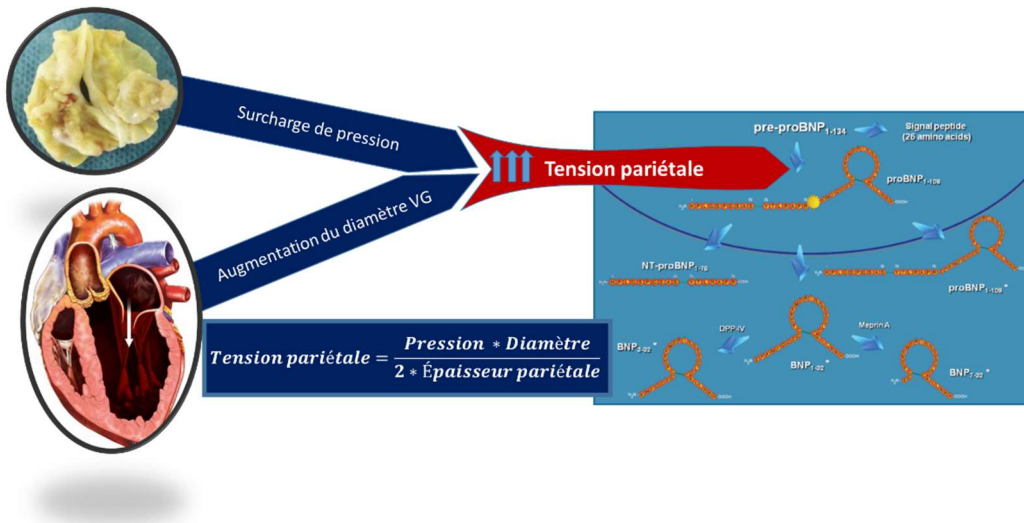
Ils ont démontré, dans une population de sténose aortique modérée à sévère avec FEVG normale, qu'il existait une relation graduelle entre le niveau d'activation du BNP et la morbidité-mortalité (Figure 31). Le BNP-ratio a été fortement corrélés à la survie chez les patients asymptomatiques. Plus le BNP-ratio était élevé plus le bénéfice du RVA était important (142). De ce fait, les lignes directrices européennes considèrent le RVA comme une indication de classe II-a en présence d'une élévation des peptides natriurétiques ou de leur ratio d'activation (43).



**Figure 32 : Diagramme de survie Kaplan-Meier montrant l'utilité du ratio d'activation du BNP à stratifier le risque en présence de sténose aortique asymptomatique (FEVG préservée).**

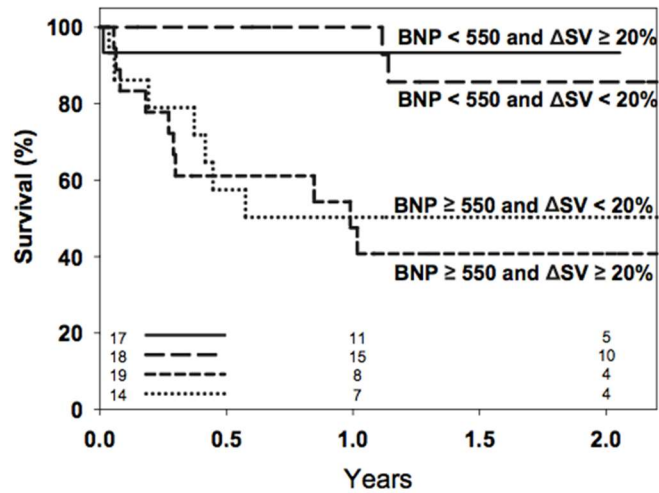
3.3.2.3.3. BNP et NT-proBNP sténose aortique à bas débit

Rappelons que la loi de Laplace stipule que la tension pariétale est proportionnelle au produit de la dilatation du VG et de la post charge. Or, la particularité du phénotype de SA-BD, c'est l'élévation simultanée du diamètre du VG et de la post charge. Aussi, il est possible que l'activation des peptides natriurétique soit particulièrement importante dans cette entité (Figure-32).



**Figure 33 : La synergie entre la surcharge de pression due à la sténose aortique (SA) et la dilatation du ventricule gauche associée à la dysfonction ventriculaire gauche sur la tension pariétale. Ces deux conditions sont réunies dans la SA à bas débit. Ceci suggère que ce phénotype est associé à une activation intense des peptides natriurétiques de type B.**

De ce fait, ils pourraient constituer un excellent paramètre de gradation de la sévérité de la dysfonction ventriculaire, d'où une potentielle valeur pronostique qui pourrait utilement être mise à contribution dans la stratification du risque et guider la décision thérapeutique. A notre connaissance, une seule étude s'est penchée sur l'utilité du BNP pour prédire le devenir des patients ayant une SA-BD. Un seuil de BNP à 550 pg/ml permettait une bonne prédiction de la mortalité totale indépendamment de la présence de RF (Figure 33).



**Figure 34 : Le BNP avec un seuil à 550 pg/ml permet de prédire le devenir des patients ayant une sténose aortique à bas débit (SA-BD) indépendamment de la présence de réserve de flux ( $\Delta SV \geq 20\%$ ) (115).**

Cependant, cette étude n'avait pas suffisamment de puissance ( $n=68$ ) pour faire les ajustements nécessaires. D'autre part, les variations naturelles en fonction de l'âge et le sexe n'ont pas été prises en considération par le calcul du ratio d'activation clinique. Par ailleurs, la valeur pronostique du NT-proBNP n'a jamais été étudié dans la SA-BD. Or, sa plus grande stabilité laisse suggérer qu'il pourrait être supérieur au BNP. Enfin, l'utilité des deux biomarqueurs pour optimiser la sélection des candidats au RVA est inconnue.

# DÉVELOPPEMENT

## 4. Objectifs et hypothèses

### 4.1. Objectifs

Cette étude a deux objectifs primaires : 1) déterminer la valeur du BNP et du NT-proBNP pour prédire la mortalité des patients avec sténose aortique à bas débit; 2) comparer les performances prédictives du BNP et du NT-proBNP. L'objectif secondaire de cette étude est d'étudier le bénéfice du remplacement valvulaire aortique en fonction du degré d'altération de la fonction ventriculaire gauche quantifiée par le plus performant des deux biomarqueurs.

### 4.2. Hypothèses

En présence d'une sténose aortique à bas débit :

- 1) le BNP-ratio et le NT-proBNP-ratio prédisent la mortalité de façon indépendante et puissante
- 2) le NT-proBNP-ratio a une performance prédictive supérieure à celle du BNP
- 3) la sévérité de l'atteinte ventriculaire estimée par le NT-proBNP-ratio (si sa supériorité est vérifiée), corrèle bien avec le bénéfice du remplacement valvulaire aortique.

## 5. Article inséré

### **N-Terminal Pro B-Type Natriuretic Peptide Clinical Activation Ratio to Assess the Degree of Left Ventricular Impairment in Classical Low-Flow, Low-Gradient Aortic Stenosis: Its Superiority to B-Type Natriuretic Peptide for Prognosis and its Usefulness to Help Therapeutic Decision Making**

#### 5.1. Résumé

**Contexte:** Dans la sténose aortique à bas débit (SA-BD, c'est-à-dire avec une faible fraction d'éjection ventriculaire gauche [FEVG]<50%), le remplacement valvulaire aortique (RVA) est recommandé si la SA réellement sévère (SARS) est confirmée. Cependant, il existe peu de preuves sur les valeurs pronostiques du ratio d'activation clinique du peptide natriurétique de type B (BNP-ratio) ou du fragment N-terminal du proBNP (NT-proBNP-ratio) comme substitut de la sévérité de la maladie ventriculaire gauche (SMVG) pour stratifier le risque des patients.

**Méthodes:** Dans l'étude TOPAS, le BNP-ratio et le NT-proBNP-ratio ont été calculés en divisant le taux sérique réel par la valeur prédite maximale pour l'âge et le sexe. Leurs valeurs pronostiques ont été étudiées (séparément puis en comparaison directe) par l'aire sous la courbe d'efficacité du récepteur ( $ASC_{ER}$ ) et par la régression de Cox en utilisant comme variables d'ajustement: la présence de SARS, le traitement initial (RVA ou traitement conservateur [TC]), l'âge, le sexe et l'EuroSCORE (modèle #1). La mortalité totale est le point d'aboutissement primaire. Le bénéfice de survie lié au RVA en fonction de la SMVG a été étudié en utilisant le meilleur biomarqueur.

**Résultats:** le BNP-ratio prédit significativement la mortalité à un an ( $ASC_{ER}$   $0,62 \pm 0,04$ ,  $p = 0,026$ ) mais pas la mortalité à trois ans. Avec un seuil  $>7,4$ , il tend à prédire le temps au décès (risque relatif ajusté [RRa]=2,14 [1,00-4,58],  $p = 0,05$ ). Le NT-proBNP-ratio prédit la mortalité à un et trois ans ( $ASC_{ER}$ = $0,67 \pm 0,04$  et  $0,66 \pm 0,05$ ,  $p = 0,001$ ) et le temps au décès (RRa=1,39/unité de Log-NT-proBNP-ratio, [1,11-1,74],  $p=0,004$ ). La supériorité du NT-proBNP-ratio a été vérifiée en comparaison directe: i) les  $ASC_{ER}$  pour la mortalité à un et trois ans étaient supérieures à celles du BNP-ratio ( $p < 0,009$ ); ii) le NT-proBNP-ratio, contrairement au BNP-ratio, prédisait indépendamment la mortalité; iii) il améliorait significativement l'efficacité prédictive d'un modèle de base (Mb) incluant l'âge, le sexe, la présence de SA réellement sévère (SARS), l'euroSCORE et le RVA ( $p=0,0003$ ); iv) l'index de reclassification nette associé au NT-proBNP-ratio était de 0.71 ( $p=0,008$ ) contre 0.38 ( $p=0,15$ ) pour le BNP-ratio. Enfin, chez les patients présentant un NTproBNP-ratio  $>11$ , le RRa de décès associé au RVA était de 0,52 ([0,31-0,85],  $p=0,009$ ). En revanche, le NT-proBNP-ratio  $<11$  identifiait des patients dont la survie à court terme était excellente sous TC.

**Conclusion:** Le NT-proBNP-ratio est un prédicteur indépendant et puissant de décès en présence d'une SA-BD et devrait être préféré au BNP-ratio pour stratifier le risque. La gradation de la SMVG en utilisant le NT-proBNP-ratio a des implications cliniques importantes et devrait être complémentaire à la détermination de la sévérité réelle de la SA en vue d'optimiser la décision thérapeutique.

## 5.2. Abstract

**Background:** In classical low-flow, low gradient aortic stenosis (CLF-AS i.e. with low left ventricular [LV] ejection fraction), aortic valve intervention (AVI) is recommended if true severe AS (TSAS) is confirmed. However, there is little evidence on the prognostic values of the clinical activation ratio of B-type natriuretic peptide (BNP-ratio) versus aminoterminal-proBNP (NT-proBNP-ratio) as surrogates of LV impairment to risk-stratify the patients.

**Methods:** BNP and NT-proBNP-ratios were calculated by dividing the actual serum level by the upper predicted value for age and sex. Their prognostic values were studied using receiver-operating characteristic (ROC) curves and Cox proportional hazards regression adjusting for TSAS, initial treatment (AVI or conservative management [ConsRx]), age, sex and the euroSCORE (model-1), and taking time to death as an endpoint. The survival benefit of AVI according to the degree of LV impairment was studied using the best biomarker.

**Results:** BNP-ratio significantly predicted one-year (area under the ROC curve [AUC])  $0.62 \pm 0.04$ ,  $p=0.026$ ) but not three-year mortality, and a BNP-ratio  $>7.4$  tended to predict time to death (adjusted HR=2.14 [1.00-4.58],  $p=0.05$ ). NT-proBNP-ratio significantly predicted one and three-year mortality (AUC=0.67 $\pm$ 0.04 and 0.66 $\pm$ 0.05, both  $p=0.001$ ), and independently predicted time to death (HR=1.39 /per one increment of LogNT-proBNP-ratio, [1.11-1.74],  $p=0.004$ ). In a head-to-head comparison, the AUCs for one and three-year mortality were higher with NT-proBNP-ratio versus BNP-ratio ( $p<0.009$ ). NT-proBNP-ratio but not BNP-ratio independently predicted mortality and significantly improved model-1 (Likelihood ratio test  $\text{Chi}^2=15.953$ ,  $p=0.0003$ ). The category-free net reclassification index of NT-proBNP-ratio when added to model-1 was 0.71 ( $p=0.008$ ) versus 0.38 ( $p=0.15$ ) for BNP-ratio. Finally, in patients with NTproBNP-ratio  $>11$  the adjusted HR of death associated with AVI was 0.52 ([0.31-0.85],  $p=0.009$ ). On the other hand, NT-proBNP-ratio  $<11$  identified patients (54% with pseudosevere AS) in whom short-term event-free survival was excellent under conservative management.

**Conclusion:** NT-proBNP-ratio is a powerful independent predictor of death and should be preferred over BNP-ratio to risk-stratify CLF-AS patients. The assessment of LV function impairment using NT-proBNP-ratio has important clinical implications and should be complementary to the determination of true AS severity.

### 5.3. Introduction

In patients with low-flow, low-gradient aortic stenosis (AS) with low ejection fraction (i.e. classical low-flow [CLF]), aortic valve intervention (AVI) is recommended if pseudosevere AS (PSAS) is ruled out (43,44,86). However, in these high-risk patients, the degree of LV impairment is also a crucial factor to consider. Indeed, in CLF severe AS patients, the prognosis under medical treatment may be very poor, while the operative mortality varies from 3 to 33% (1,114). Thus, risk stratification is of utmost importance to guide therapeutic decision making. Contractile or flow reserve using dobutamine stress echocardiography (DSE), which is the only prognostic marker endorsed by American Heart Association/American College of Cardiology or European Society of Cardiology/European Association of Cardio-Thoracic Surgery guidelines (43,86), has a limited ability to predict outcome beyond the perioperative period(111,114) and has been shown to have no impact after transcatheter aortic valve replacement (TAVR) (123). Global longitudinal strain at rest and under dobutamine stress was shown to be interesting, (124) but unfortunately, could not be performed in all patients, especially at peak stress.

B-type natriuretic peptides are specific cardiac biomarkers and their release is stimulated by myocardial stretch consecutive to the increase in wall stress(126). They are thus excellent biomarkers of LV function impairment and are widely used for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Their prognostic value is well established in AS patients with preserved LV function(72,141). However, their prognostic value in CLF patients has not been well studied. In a previous report, we demonstrated that B-type natriuretic peptide (BNP) could be promising to identify high-risk CLF patients irrespective of the presence of contractile reserve (115) but it's independent predictive value could not be studied due to a small number of events. On the other hand, both biomarkers are highly variable depending on age and sex, which might have hampered the ability of some studies to assess their usefulness (143). Indeed, BNP clinical activation ratio (actual serum level divided by the upper predicted value for age, sex, and assay), rather than crude serum levels, was demonstrated to better distinguish different risk strata among AS patients with preserved ejection fraction (72). Finally, aminoterminal proBNP (NT-proBNP) and BNP are considered equivalent in their outcome predictive value (126). However, while the latter has a half-life of 5-10 min, the former has a half-life of 120 min (129). Therefore, we can hypothesize that, in a high-risk patient, NT-proBNP might improve risk stratification due to its lower clearance (which allows it to remain in the blood a longer period at abnormally high levels), whereas faster clearance of BNP might falsely suggest a lower risk.

In this prospective cohort study of CLF-AS patients, we aimed at 1) studying the prognostic value of BNP and NT-proBNP using their clinical activation ratios, 2) comparing in a head-to-head fashion the prognostic performance of both biomarkers, and 3) studying the survival benefit associated with AVR according to the degree of LV impairment as assessed by the biomarker with the best prognostic performance.



## 5.4. Methods

### 5.4.1. Population

Two hundred and thirty eight patients were prospectively recruited in the True or Pseudo-Severe Aortic Stenosis (TOPAS) study. The design and methods of this prospective multicenter observational study have been previously described (<https://clinicaltrials.gov>; NCT 01835028) (114,117,124). Briefly, patients were included in the TOPAS study if they had a MG <40mmHg, an indexed AVA  $\leq 0.6\text{cm}^2/\text{m}^2$  and a LVEF  $\leq 50\%$  on a resting echocardiogram. Patients were excluded if they had more than mild aortic regurgitation, moderate mitral regurgitation, or mild mitral stenosis, as assessed by the multiparametric integrative approach recommended in the current guidelines for native valve regurgitation and stenosis (144-146). The study was approved by the institutional review board committee of the participating centers and the subjects provided informed consent. At baseline, patients underwent blood sampling at rest for the determination of BNP (n=147), NT-proBNP (n=199) or both (n=108). Collected clinical data were age, gender, body surface area, Duke activity status index, hypertension (patients receiving antihypertensive medications or having known, but untreated, hypertension [blood pressure  $\geq 140/90\text{mm Hg}$ ]), diabetes, renal failure, hyperlipidemia, coronary artery disease (history of myocardial infarction or  $\geq 50\%$  coronary artery stenosis on coronary angiography), congestive heart failure, acute pulmonary edema and chronic obstructive pulmonary disease. The treatment (aortic valve intervention [AVI] or conservative management [ConsRx]) was left to the discretion of the treating physician. The participants were followed up yearly for a maximum of 5 years.

Resting Doppler echocardiograms and under dobutamine stress were performed using commercially available ultrasound system. LV dimensions were measured at rest according to American Society of Echocardiography/European Association of Cardiovascular Imaging recommendations (146,147). AVA was calculated by the continuity equation; MG was obtained by the Bernoulli formula; LVEF was measured using the biplane Simpson method (53). Projected aortic valve area ( $AVA_{Proj}$ ) at a normal transvalvular flow rate (250ml/min) was calculated using the equation (117,118):

$$AVA_{Proj} = AVA_{Rest} + \frac{AVA_{Peak} - AVA_{Rest}}{Q_{Peak} - Q_{Rest}} \times (250 - Q_{Rest})$$

where  $AVA_{Rest}$  and  $AVA_{Peak}$  are the AVA at rest and at peak stress, and  $Q_{Rest}$  and  $Q_{Peak}$  were mean transvalvular flows at rest and at peak stress (figure 27, section 3.2.2.1).

### 5.4.2. True AS severity adjudication

Patients were deemed to have TSAS if either of these criteria was satisfied: 1) projected AVA ( $AVA_{Proj}$ ) at normal flow rate (250 ml/s)  $\leq 1.0\text{cm}^2$  (119) calculated using the simplified method (118) (see supplementary appendix); 2) aortic valve weight  $\geq 1.2\text{g}$  for women and  $\geq 2.0\text{g}$  for men at the time of SAVR (148); 3) confirmation of stenosis severity by a macroscopic evaluation of the valve performed by the surgeon at the time of surgical

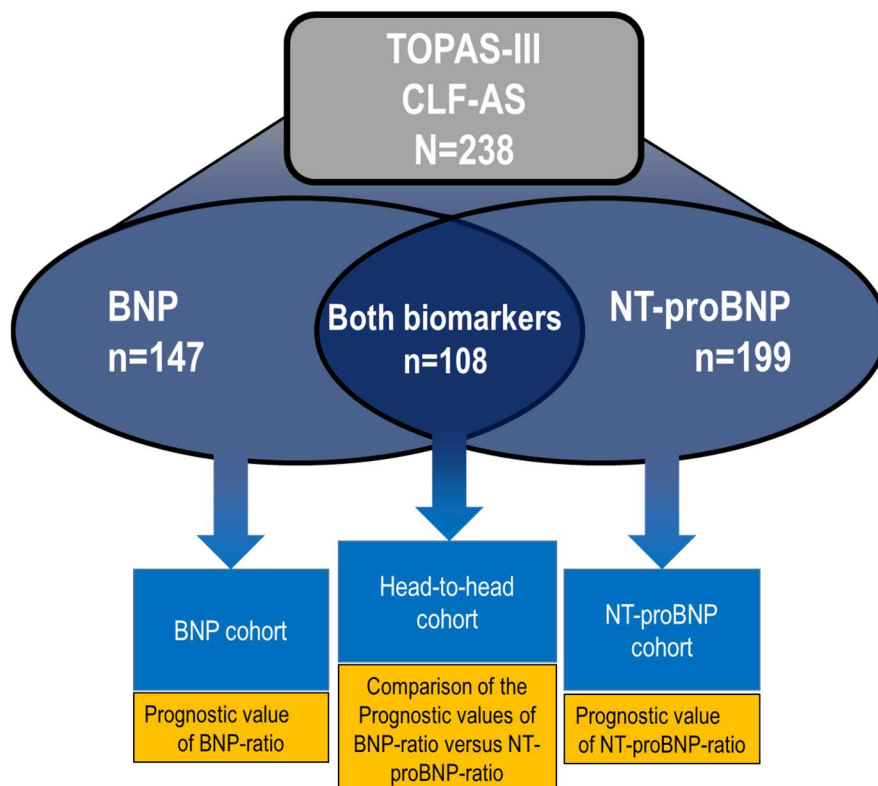
aortic valve replacement (SAVR) (114,117) ; 4) Aortic Valve Calcification score using multi-detector computed tomography (CT-AVC)  $\geq$  1200 arbitrary Units (AU) in women and 2000 AU in men using the Agatston method (59).

#### 5.4.3. *BNP and NT-proBNP measurements:*

At the entry visit, venous blood samples were drawn from an antecubital vein into chilled ethylenediaminetetraacetic acid and heparinated test tubes respectively for BNP and NT-proBNP. Plasma separation was immediately performed at 4°C, and plasma samples were either frozen at -70°C until assay or processed for immediate assay. Biomarker levels were determined by commercially available immunoenzymatic assays. The ratios between measured serum biomarker level and its maximal normal level for age and sex (BNP-ratio and NT-proBNP-ratio) were calculated for each patient using the maximal normal values of BNP and NT-proBNP specific to age and sex derived from Mayo Clinic laboratory procedures.

#### 5.4.4. *Statistical analysis*

Continuous estimates are expressed as means  $\pm$  SD or medians [1<sup>st</sup> quartile-3<sup>rd</sup> quartile] according to normality (as tested by Shapiro-Wilk test) and were compared using Student's T test (or U test of Wilcoxon-Mann-Whitney as appropriate). Proportions are expressed as percentages and compared using  $\chi^2$  test. Correlations between BNP and NT-proBNP-ratios and between the NP ratios and baseline variables were analysed using Spearman's coefficient of correlation ( $r$ ) and the difference was tested using  $r$  to  $z$  transformation. Multiple linear regression allowed to identify the independent predictors of BNP and NT-proBNP-ratios. The outcome analysis was first conducted separately for each biomarker's activation ratio within the cohorts of patients with either BNP (BNP cohort, n=147) or NT-proBNP (NT-proBNP cohort, n=199) tested at baseline. This ensured the maximal achievable power for outcome analysis for a given biomarker. Then, we compared BNP and NT-proBNP-ratio using a cohort of patients with both biomarkers tested at baseline (n=108) i.e. the head-to-head cohort (figure A1). For all analyses, the primary endpoint was all-cause mortality.



**Figure A1: Different sub-cohorts used for statistical analysis. Among the total cohort (n=238), 147 had BNP and 199 had NT-proBNP, these subcohorts were used to separately study the prognostic value of each biomarker’s activation ratio. The head-to-head cohort (n=108) i.e. the patients who had both biomarkers, was used to compare BNP-ratio vs. NT-proBNP-ratio in a head-to-head fashion.**

In the BNP and the NT-proBNP cohorts, receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was used for the prediction for one- and three-year mortality. The optimal thresholds were determined using the Youden index. Univariate and multivariate Cox proportional hazards regression was used to study the impact on mortality of the biomarker’s activation ratios as continuous and as categorical variables (dichotomization with respect to the optimal cut points and four categories according to quartiles of the biomarkers’ activation ratios). In multivariate analysis, the biomarkers’ activation ratios were added to a background survival model (Model #1), which included age, sex, the euroSCORE, true AS severity and the initial management decision (ConsRx or AVI). Harrel’s c index was also calculated to assess the accuracy for outcome prediction for each biomarker alone and added to Model #1.

In the head-to-head analysis, the same outcome analyses were performed and, in addition: 1) the AUCs were compared and the significance of the difference was tested following the method of Hanley *et al* (149); 2) the incremental prognostic values of BNP and NT-proBNP-ratios were compared using: i) the likelihood ratio test, in which the biomarkers were separately forced into model #1 and the increments in the likelihood ratios with

[model #1+BNP-ratio] and [model #1+NT-proBNP-ratio] were compared, and ii) category-free net reclassification index (NRI, NRI program code downloaded online, <http://personals.manchester.ac.uk/staff/mark.lunt>) for the prediction of one-year mortality for each biomarker after it was added to model-1.

Finally, to study the impact of AVI on survival according to the degree of LV impairment as assessed by the biomarker that achieved the best prognostic value, we used the coordinates of the area under the ROC curves (AUC) to obtain the threshold that provided the best sensitivity for short-term mortality (one-year). We then divided the population into four groups according to this threshold and ConsRx or AVI as decided at inclusion (at study entry or within 3 months thereafter). Survival between groups was compared by pairwise Kaplan-Meier method and multivariate Cox proportional hazards regression (modified Model-1). Since 15% of the ConsRx patients eventually had an AVI during follow up, we used model-1 with AVI computed as a time dependent covariate.

A p value < 0.05 was considered for statistical significance. Statistical analyses were performed with SPSS version 24 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA), STATA (StataCorp. 2017. Stata Statistical Software: Release 15. College Station, TX: StataCorp LLC) and MedCalc Statistical Software version 18 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <http://www.medcalc.org>; 2018).

## 5.5. Results

### 5.5.1. Baseline characteristics

Baseline characteristics were typical CLF-AS patients and are further described in supplementary appendix (and summarized in supplementary Table S1). Importantly, both natriuretic peptides levels were found to be high in this patient population (Figure S1). The median BNP value was 777 pg/ml [340-1361] and its activation was over nine-fold higher than the upper predicted value for age and sex (BNP-ratio=9.4 [4.2-17.2]). Likewise, median NT-proBNP was 3235 pg/ml [1413-5755] and its median activation ratio was 24.4 [10.8-47.1]. The results of the comparative correlation study between each natriuretic peptide and clinical and echocardiographic variables are reported in supplementary appendix (and Table S3). Spearman's correlation coefficient between NTpro-BNP-ratio and BNP-ratio was 0.75 ( $p < 0.001$ ).

### 5.5.2. Prognostic value of BNP and NT-proBNP-ratios

Among 147 patients of the BNP cohort, 1 patient was lost to follow up and 77 died during a median follow up of 31.5 months [8-68]. In ROC analysis (Table A1), BNP-ratio significantly predicted one-year (AUC  $0.62 \pm 0.04$ ,  $p = 0.026$ ) but not three-year mortality (and  $0.57 \pm 0.05$ ,  $p = 0.154$ ).

	NT-proBNP-ratio cohort (n=199)		BNP-ratio cohort (n=147)	
	one-year mortality	three-year mortality	one-year mortality	three-year mortality
<b>AUC<math>\pm</math>se (p value)</b>	0.66 $\pm$ 0.04 (0.001)	0.66 $\pm$ 0.05 ( $p = 0.001$ )	0.62 $\pm$ 0.05 (0.026)	0.57 $\pm$ 0.05 ( $p = 0.154$ )
<b>Optimal cutpoint</b>	21.9	22.6	7.4	NA
<b>% of correct classification</b>	58	65	51	45

**Table A1: Receiver operating characteristic curve analysis for the prediction of one and three-year mortality in the BNP-ratio cohort and in the NT-proBNP-ratio cohort. AUC $\pm$ : area under the curve $\pm$ standard error**

In Cox proportional hazards regression (Table A2), natural log-transformed BNP-ratio (Ln BNP-ratio) tended to predict mortality in univariate analysis (HR=1.20, [0.98-1.47],  $p = 0.076$ ) but not in multivariate analysis (HR=1.19, [0.92-1.52],  $p = 0.184$ ). The Harrel's C-index of BNP-ratio was 0.55 in univariate analysis and 0.68 in multivariate analysis (Model-1+BNP-ratio).

BNP cohort		Univariate	Multivariate*
Ln BNP-ratio	HR [95%CI]	1.20 [0.98-1.47]	1.19 [0.92-1.52]
	p value	0.076	0.184
	Harrel's C-Index	0.55	0.68
BNP-ratio > 7.4	HR [95%CI]	<b>2.10 [1.08-4.09]</b>	<b>2.14 [1.00-4.58]</b>
	p value	<b>0.028</b>	<b>0.051</b>
NT-proBNP cohort		Univariate	Multivariate*
Ln NT-proBNP-ratio	HR [95%CI]	<b>1.38 [1.14-1.66]</b>	<b>1.39 [1.11-1.74]</b>
	p value	<b>0.001</b>	<b>0.004</b>
	Harrel's C-index	0.62	0.74
NT-proBNP-ratio > 21.9	HR [95%CI]	<b>2.13[1.39-3.29]</b>	<b>2.65[1.54-4.57]</b>
	p value	<b>0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>

**Table A2: Univariate and multivariate analysis for the prediction of all-cause mortality in BNP and NT-proBNP cohorts. \*Adjusted for age, sex, the presence of true severe AS, the treatment at inclusion (aortic valve intervention or conservative management, and the euroSCORE)**

Nevertheless, BNP-ratio  $\geq 7.4$  (optimal cutpoint using the Youden index, Figure A2) associated with mortality in univariate analysis (HR=2.10, 95%CI [1.08-4.09], p=0.028) and tended in multivariate analysis (adjusted HR=2.14; [1.00-4.58]; p=0.051).

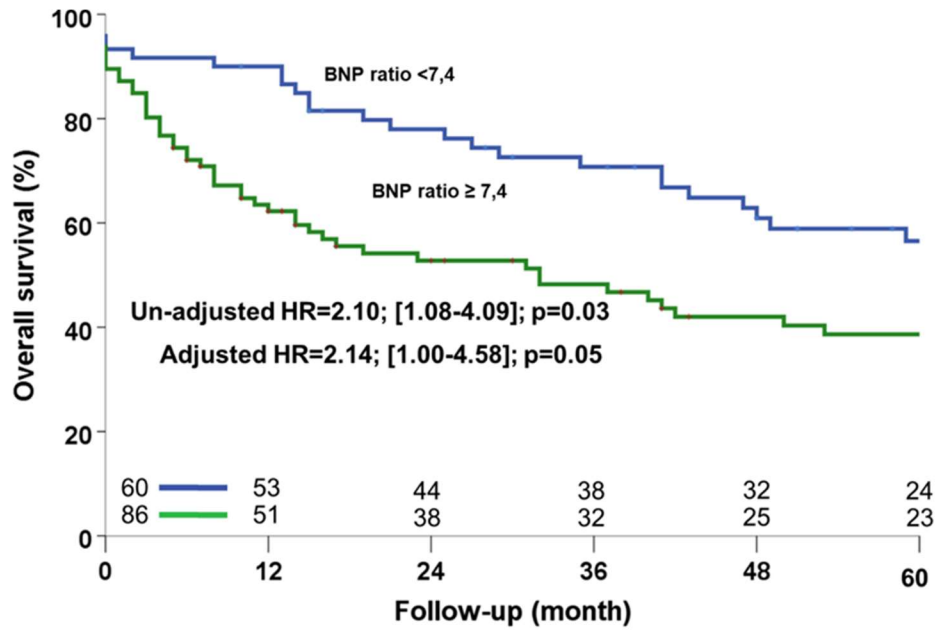
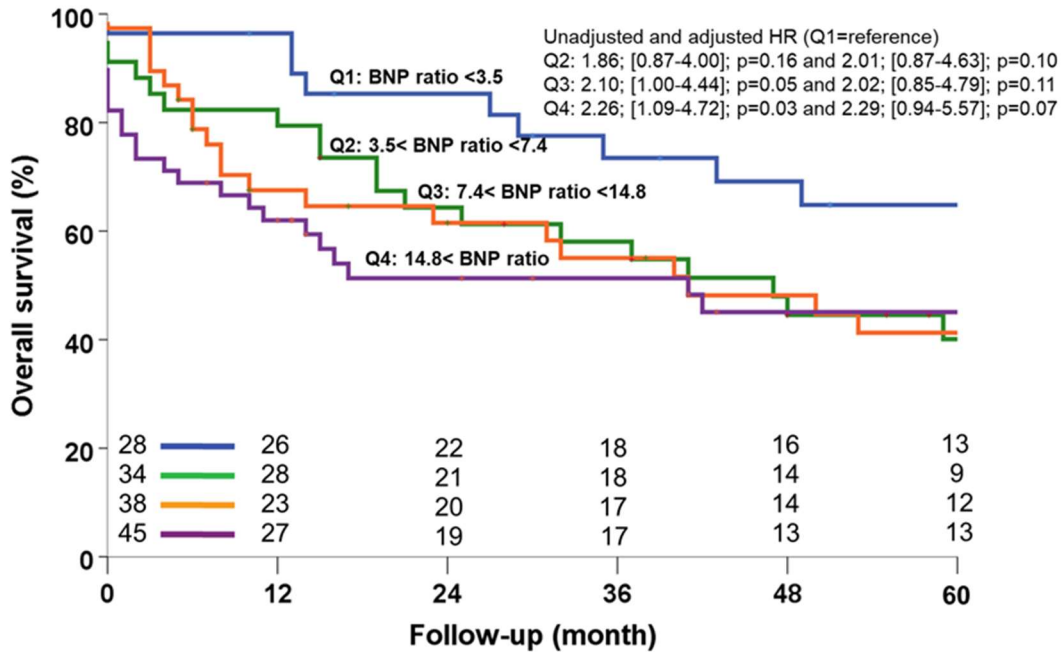


Figure A2: Kaplan-Meier survival curves after dichotomizing the BNP cohort with respect to the optimal cutpoint for one-year mortality derived from ROC analysis for BNP-ratio (within the BNP cohort). Adjusted and unadjusted Cox hazard ratios (HR) are also provided.

This was also the case for the upper quartile (adjusted HR=2.29; [0.94-5.57], p=0.07, Figure A3).



**Figure A3: Kaplan-Meier survival curves after dividing the BNP-cohort according to the quartiles of BNP-ratio. HR: Hazard ratio. Adjusted HR: for age, sex, the presence of true severe AS, the treatment at inclusion (aortic valve intervention or conservative management, and the euroSCORE)**

Among 199 patients of the NT-proBNP cohort, 5 were lost to follow up and 92 died at a median follow up of 25 months [8.5-51.5]. In ROC analysis (Table-A1), NT-proBNP-ratio predicted one and three-year mortality with an AUC of  $0.67 \pm 0.04$  and  $0.66 \pm 0.05$  respectively ( $p=0.001$  for both, Table-2). The optimal cutpoints were 21.9 and 22.6 for one- and three-year mortality, respectively. NT-proBNP-ratio was found to be an independent predictor of total mortality whether as a continuous (HR=1.39 [1.11-1.74] per each incremental unit of Ln-NT-proBNP-ratio,  $p=0.004$ ) or as a categorical variable (see Table A2 and Figure A4 and A5). The Harrel's C-statistic was 0.62 for NT-proBNP-ratio alone and 0.74 for Model-1+Ln-NT-proBNP-ratio.



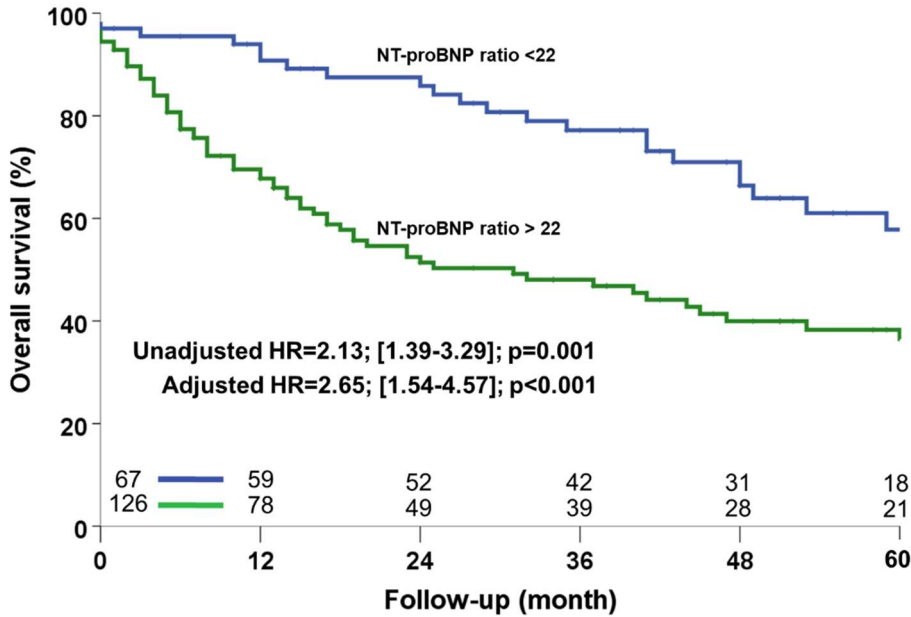


Figure A4: Kaplan-Meier survival curves after dichotomization of the NT-proBNP cohort with respect to the optimal cutpoint for one-year mortality derived from ROC analysis. HR: Hazard ratio. Adjusted HR: for age, sex, the presence of true severe AS, the treatment at inclusion (aortic valve intervention or conservative management, and the euroSCORE)

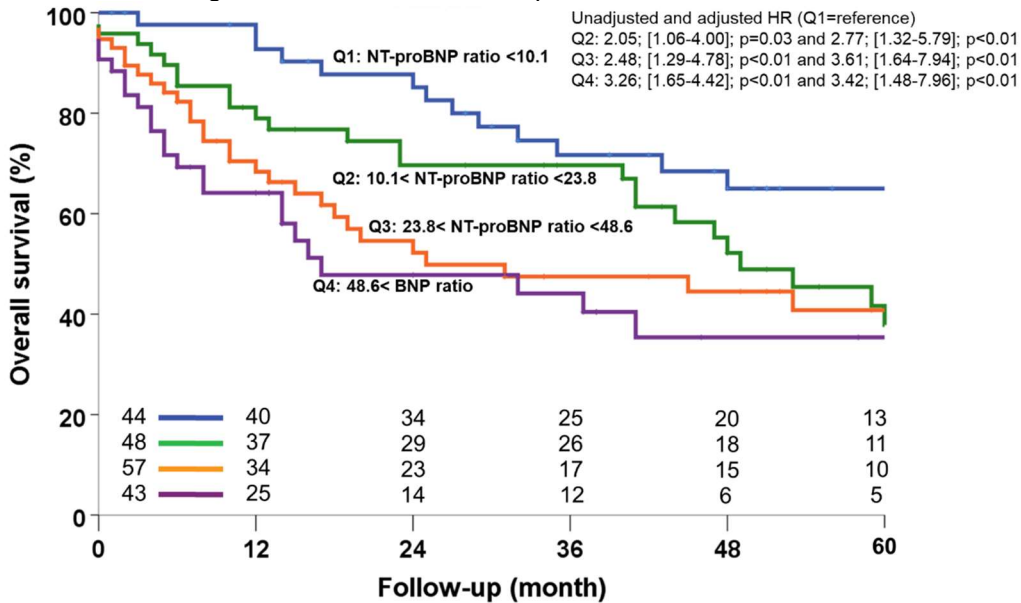


Figure A5: Kaplan-Meier survival curves after dividing the NT-proBNP-cohort according to the quartiles of NT-proBNP-ratio. HR: Hazard ratio. Adjusted HR: for age, sex, the presence of true severe AS, the treatment at inclusion (aortic valve intervention or conservative management, and the euroSCORE)

### 5.5.3. Head-to-head comparison of the prognostic values of BNP and NT-proBNP-ratios

Baseline characteristics of the head-to-head cohort are summarized in supplementary table S2. During a median follow up of 39 [13-72] months, 55/108 patients died and one was lost to follow up. Patients who died during follow up were older, had more comorbidities, worse functional status and were more often treated conservatively and had lower MG ( $25.2 \pm 10.4$  vs  $20.5 \pm 7.8$ ), while the proportion of patients with TSAS was not significantly different ( $p=0.156$ ). Importantly, NT-proBNP-ratio was significantly higher in patients who died during follow up ( $p=0.016$ ) but not BNP-ratio ( $p=0.740$ ).

In head-to-head comparative ROC analysis (Table A3 and supplementary Figure S2), NT-proBNP-ratio ( $AUC_{1Year}=0.684 \pm 0.052$ ,  $p=0.006$ ; and  $AUC_{3Year}=0.680 \pm 0.055$ ,  $p=0.003$ ) but not BNP-ratio ( $AUC_{1Year}=0.559 \pm 0.062$ ,  $AUC_{3Year}=0.542 \pm 0.059$ , both  $p=ns$ ) proved to significantly predict one- and three-year death ( $p=0.009$  and  $0.002$  respectively for the difference in  $AUC_{1Year}$  and  $AUC_{3Year}$ ).

	BNP-ratio		NT-proBNP-ratio	
	One-year mortality	Three-year mortality	One-year mortality	Three-year mortality
AUC $\pm$ se (p value)	$0.559 \pm 0.062$ (0.379)	$0.542 \pm 0.059$ ( $p=0.480$ )	$0.685 \pm 0.052$ (0.006)*	$0.680 \pm 0.055$ ( $p=0.001$ )*
Optimal cutpoint	7.4	7.4	21.9	22.6
% of correct classification	52	43	61	67

**Table A3: Head-to-head comparison of BNP-ratio versus NT-proBNP-ratio in ROC analysis for the prediction of total mortality at one and three years. AUC $\pm$ : area under the curve $\pm$ standard error; \* $P \leq 0.009$  for the difference between the AUCs of BNP and NT-proBNP-ratios.**

In Cox proportional hazards regression (Table A4), Ln NT-proBNP-ratio (adjusted HR=1.65 per one incremental unit; [1.25-2.17];  $p < 0.001$ ) but not Ln BNP-ratio (adjusted HR=1.17; [0.87-1.57];  $p=0.313$ ) was found to predict all-cause mortality.

Head-to-head cohort <sup>¶</sup>		Univariate	Multivariate*
Ln BNP-ratio	HR [95%CI]	1.14 [0.89-1.47]	1.17 [0.87-1.57]
	p value	0.301	0.313
	Harrel's C-index	0.54	0.69
<b>Ln NT-proBNP-ratio</b>	<b>HR [95%CI]</b>	<b>1.41 [1.12-1.78]</b>	<b>1.65 [1.25-2.17]</b>
	<b>p value</b>	<b>0.004</b>	<b>&lt;0.001</b>
	Harrel's C-index	<b>0.62</b>	<b>0.75</b>
BNP-ratio > 7.4	HR [95%CI]	1.64[0.83-3.26]	1.80[0.80-4.08]
	p value	0.156	0.158
<b>NT-proBNP-ratio &gt; 21.9</b>	<b>HR [95%CI]</b>	<b>2.61[1.47-4.64]</b>	<b>3.63[1.83-7.20]</b>
	<b>p value</b>	<b>0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>

**Table A4: Head-to-head comparison of BNP vs. NT-proBNP in univariate and multivariate Cox proportional hazards regression for the prediction of all-cause mortality. ¶ Patients with BNP and NT-proBNP at baseline (n=108); \* Adjusted for age, sex, the presence of true severe AS, the treatment at inclusion (aortic valve intervention or conservative management, and the euroSCORE)**

Moreover, when dichotomizing with respect to the ROC derived optimal thresholds, NTpro-BNP-ratio (Log-Rank p=0.001, adjusted HR=3.63;[1.83-7.20]; p<0.001, Figure A6) but not BNP-ratio (Log Rank p=0.149; adjusted HR=1.80[0.80-4.08]; 0.158, Figure A7) associated with mortality.

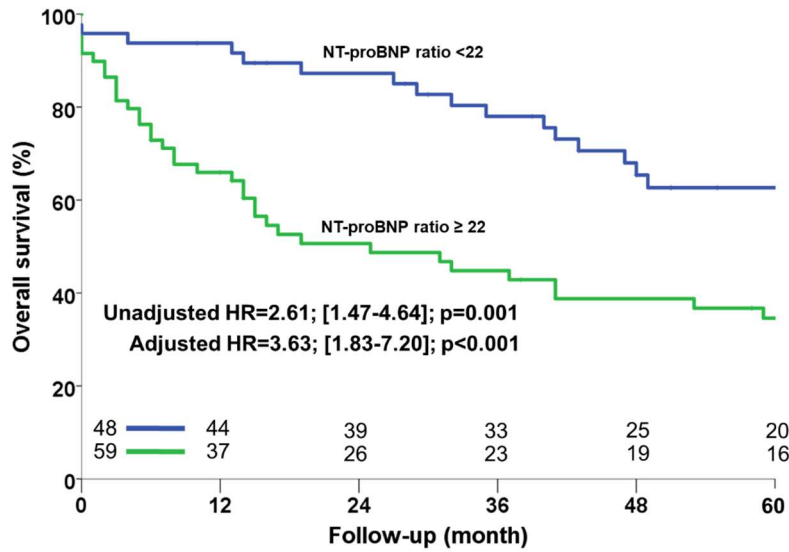


Figure A6: Kaplan-Meier survival curves after dichotomization of the head-to-head cohort with respect to the optimal cutpoint for one-year mortality derived from ROC analysis for NT-proBNP-ratio. HR: hazard ratio. Adjusted HR: for age, sex, the presence of true severe AS, the treatment at inclusion (aortic valve intervention or conservative management, and the euroSCORE)

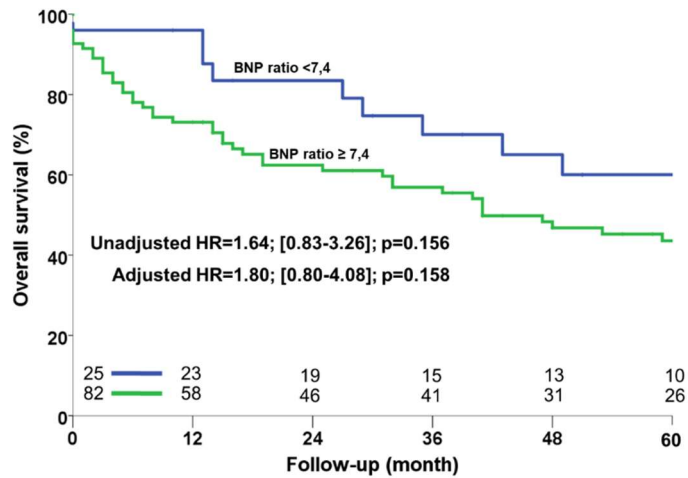


Figure A7: Kaplan-Meier survival curves after dichotomization of the head-to-head cohort with respect to the optimal cutpoint for one-year mortality derived from ROC analysis for BNP-ratio. HR: hazard ratio. Adjusted HR: for age, sex, the presence of true severe AS, the treatment at inclusion (aortic valve intervention or conservative management, and the euroSCORE)

After dividing the patients into four groups according to quartiles of biomarkers' activation ratios, no significant difference was found across BNP-ratio quartiles (Log-rank  $p=0.514$ , Figure A8). Conversely, NT-proBNP-ratio was found to be associated with increasing mortality in higher quartile groups (Log-rank  $p=0.025$ , Figure A9).

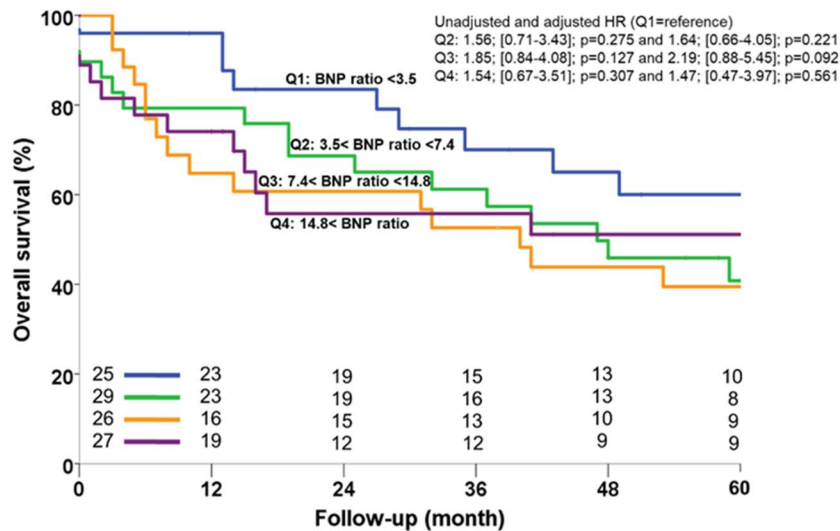


Figure A8: Kaplan-Meier survival curves after dividing the head-to-head cohort according to the quartiles of BNP-ratio. HR: hazard ratio. Adjusted HR: for age, sex, the presence of true severe AS, the treatment at inclusion (aortic valve intervention or conservative management, and the euroSCORE).

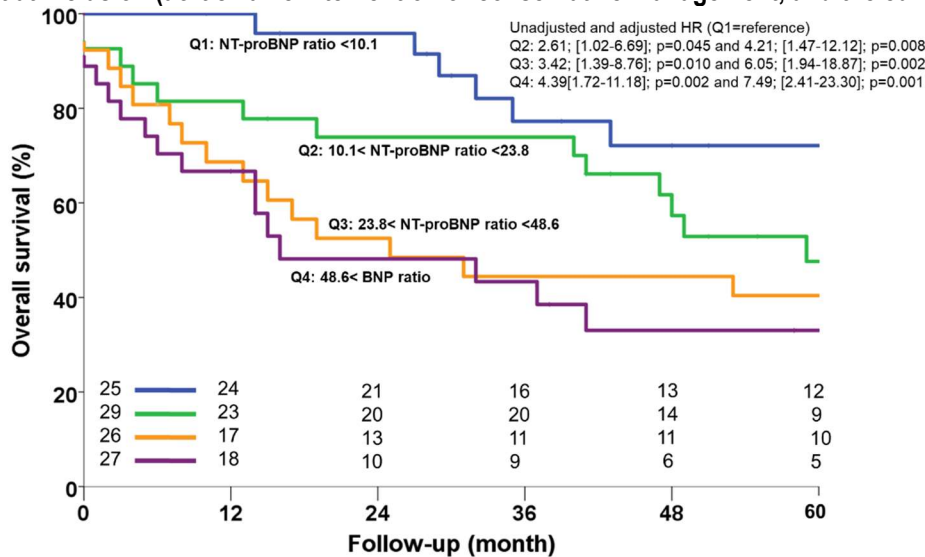
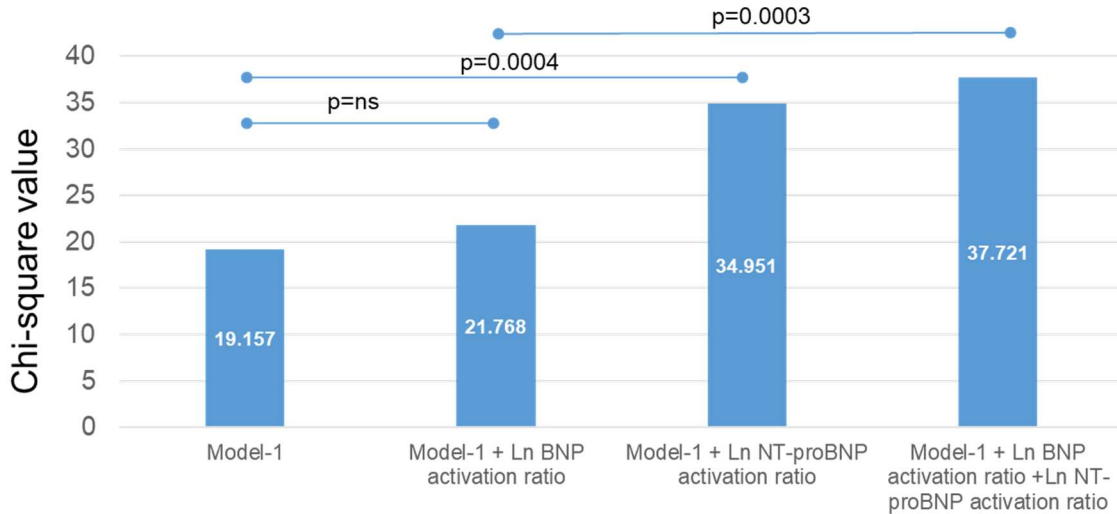


Figure A9: Kaplan-Meier survival curves after dividing the head-to-head cohort according to the quartiles of NT-proBNP-ratio. HR: hazard ratio. Adjusted HR: for age, sex, the presence of true severe AS, the treatment at inclusion (aortic valve intervention or conservative management, and the euroSCORE).

Furthermore, adding Ln-NT-proBNP-ratio to the background Model-1 (Figure A10) markedly improved its predictive power (likelihood ratio test=15.953,  $p=0.0004$ ). Conversely, there was only a statistical trend towards improvement of Model-1 using Ln-BNP-ratio (likelihood ratio test= 3.479,  $p=0.062$ ). Noteworthy, Ln-NT-proBNP-ratio also significantly improved Model-1+Ln-BNP-ratio ( $p=0.0003$ ). Using both natriuretic peptides as crude values rather than activation ratios did not change the overall results.

Finally, adding NT-proBNP-ratio to the background model resulted in a NRI of 0.71 for one-year mortality prediction ( $p=0.008$ ), whereas adding BNP-ratio did not significantly improve reclassification (NRI=0.38,  $p=0.15$ ).

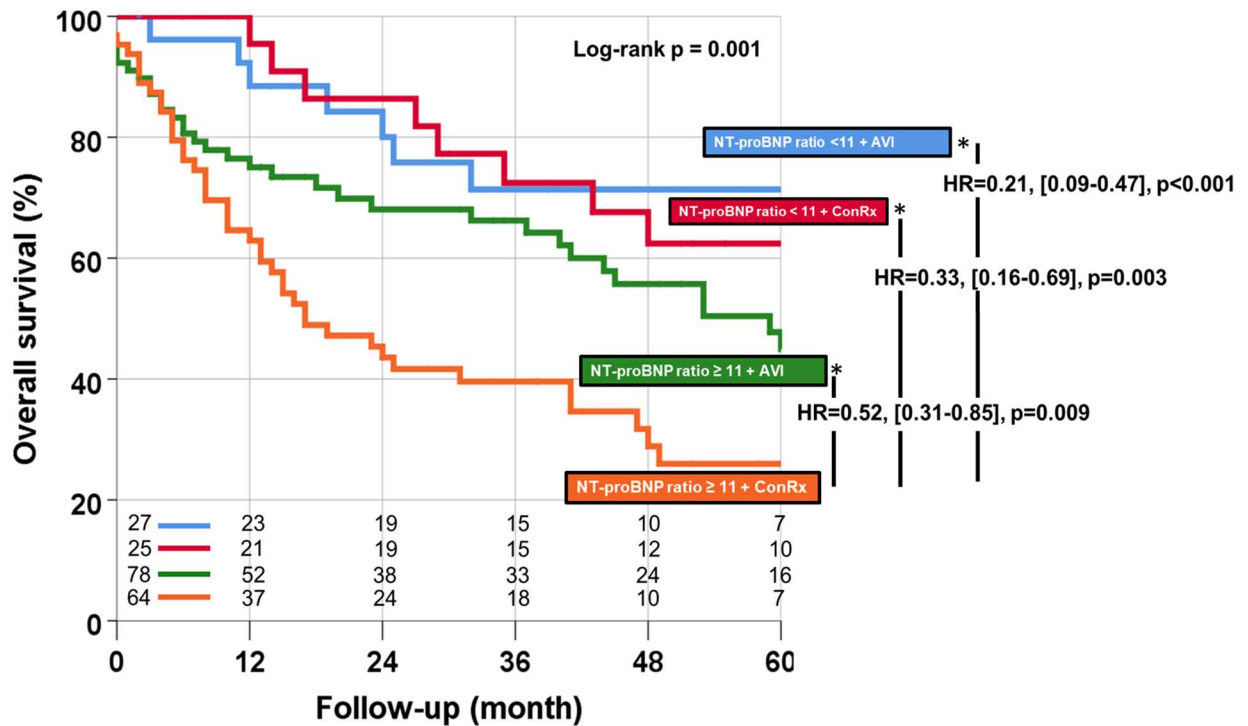


**Figure A10: Histogram showing the results of the likelihood-ratio test after adding Ln-BNP-ratio, Ln-NT-proBNP-ratio and both to the background Cox survival model-1 (adjusted for age, sex, the presence of true severe AS, the initial treatment [aortic valve intervention or conservative treatment], and the euroSCORE 1.**

#### 5.5.4. Survival benefit associated with AVI according to the degree of LV impairment

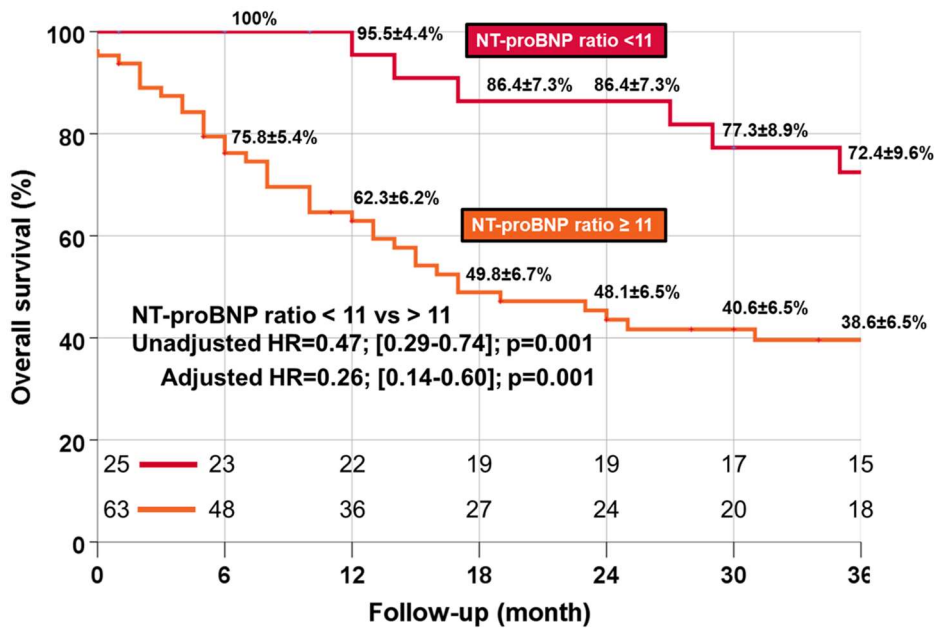
Since NT-proBNP-ratio was found to be the best prognostic biomarker, the following findings were observed in the NT-proBNP cohort. A comparison in baseline characteristics between ConsRx ( $n=92$ ) and AVI ( $n=107$ ) patients at study inclusion is provided in supplementary table S5. Interestingly, while 72% of AVI patients had TSAS, this was also the case for almost half of ConsRx patients (46%). Using ROC analysis (supplementary Figure S3), the sensitive threshold of NT-proBNP-ratio for the prediction of one-year mortality was 11 (93% [90-100%] sensitive). Among patients with baseline NT-proBNP-ratio<11, patients who had AVI at inclusion had the best survival (see Figure A11). Among patients with baseline NT-proBNP-ratio>11, those who had an AVI at baseline had a higher event rates than patients with NT-proBNP-ratio<11, yet with no statistically significant difference. Finally, ConsRx patients with baseline NT-proBNP-ratio>11 had the worst survival (pairwise  $p=0.02$ , 0.002 and 0.001 versus AVI-NT-proBNP-ratio>11, ConsRx-NT-proBNP-ratio<11 and AVI-NT-proBNP-ratio<11 respectively). In multivariate analysis taking ConsRx-NT-proBNP-ratio>11 as reference, the adjusted HR of

death was 0.21 ([0.09-0.47],  $p < 0.001$ ) for AVI- NT-proBNP-ratio $<11$ , 0.33 ([0.16-0.69],  $p = 0.003$ ) for ConsRx- NT-proBNP-ratio $<11$  and 0.52 ([0.31-0.85],  $p = 0.009$ ) for AVI-NT-proBNP-ratio $<11$  patients.



**Figure A11: Bivariate Kaplan-Meier survival analysis and multivariate analysis (adjusted for age, sex, true severe aortic stenosis and EuroSCORE) after dividing the NT-proBNP cohort according to the treatment as decided at inclusion (aortic valve intervention or conservative treatment) and the severity of myocardial impairment according to the sensitive NT-proBNP-ratio threshold (11). HR: hazard ratio; AVI: aortic valve intervention; ConRx: conservative management. Adjusted HR: for age, sex, the presence of true severe AS, aortic valve intervention as a time dependent covariate, and EuroSCORE**

When restricting the analysis on short term outcome of ConsRx patients, among those with NT-proBNP-ratio $<11$ , only one patient died at 12 months ( $4.5 \pm 4.4\%$ ) and three at 24 months ( $13.6 \pm 7.3\%$ ). By contrast, 23 ( $37.7 \pm 6.2\%$ ) and 34 ( $57.4 \pm 6.5\%$ ) patients died at the same respective timepoints among those with baseline NT-proBNP-ratio $>11$  (Log-Rank  $p < 0.001$ , Figure A12). Importantly, the prevalence of TSAS was not different between those two ConsRx subgroups (35% vs 41%, respectively for those under and over the sensitive threshold,  $p = 0.686$ ). NT-proBNP-ratio $<11$  associated with an adjusted HR for 1-year (adjusted for age, EuroSCORE and TSAS) and 5-year death (model #1+AVI as time dependent covariate) of 0.11 [0.01-0.83] ( $p = 0.033$ ) and 0.26 [0.14-0.60] ( $p = 0.001$ ), respectively.



**Figure A12: Kaplan-Meier survival curves under initial conservative management after dichotomization of the NT-proBNP cohort with respect to the NT-proBNP-ratio 11, the most sensitive cutpoint for one-year mortality. HR: hazard ratio. Adjusted HR: for age, sex, the presence of true severe AS, aortic valve intervention as a time dependent covariate and the euroSCORE**

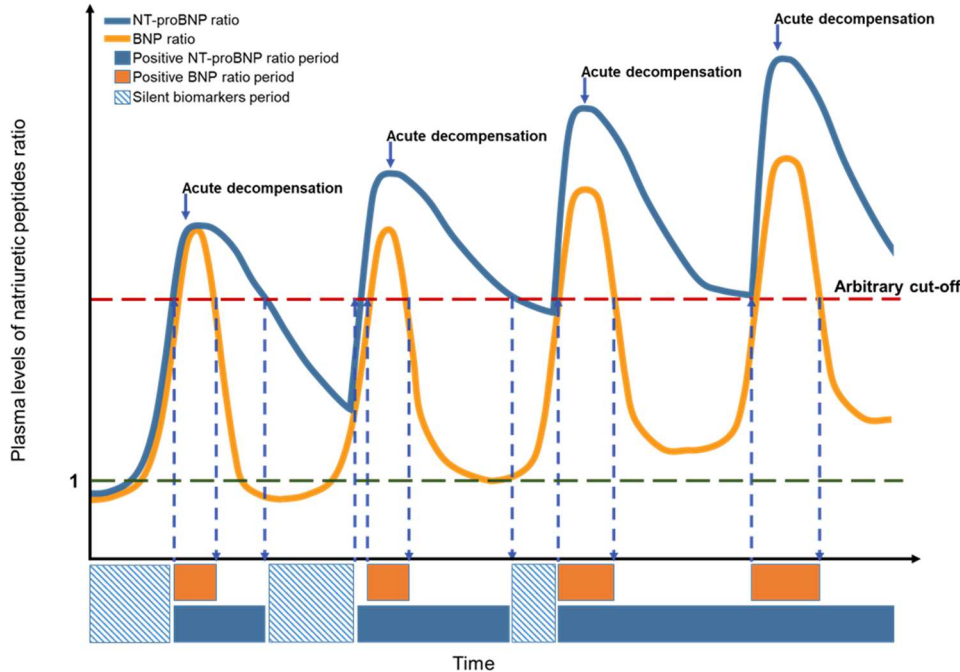
## 5.6. Discussion

The present report is the first to demonstrate that NT-pro BNP-ratio is an independent and powerful predictor of total mortality in CLF-AS patients, and that its prognostic value is superior to BNP-ratio. The other major findings are: 1) patients with severe myocardial impairment as reflected by very high levels of NT-proBNP-ratio (>11 in this study) draw an important benefit from AVI, and 2) patients with the least severe myocardial impairment had a low short-term (< one year) mortality under ConsRx.

### 5.6.1. NT-pro BNP's remanence at the basis of its better outcome prediction

The present study confirms the hypothesis according to which, NT-pro BNP's slower circulatory elimination translates into a better prognostic accuracy. NT-proBNP and BNP are the cleavage products of the same molecule i.e. proBNP and thus, their release is equimolar (126,131). However, BNP is an active molecule and is therefore cleared by its cellular receptors and the ubiquitous neprilysine (neutral endopeptidase) in addition to urinary and hepatic elimination (129), which translates into a very short half-life (5-10 min). This is not the case of NT-proBNP which is a metabolic waste whose elimination is only dependent on urinary and hepatic excretion/catabolism (130). As a result, the probability is higher to find abnormally elevated biomarker levels in a high-risk patient using NT-proBNP rather than BNP (Figure A13), rendering appropriate risk classification more likely using the former.





**Figure A13: Patterns of BNP and NT-proBNP activation during the natural course of chronic pressure overload and ensuing heart failure consecutive to aortic stenosis. Due to its much slower plasma clearance, NT-proBNP is less often silent than BNP, explaining its better prognostic value.**

To our knowledge, only two reports compared the prognostic value of BNP and NT-pro BNP including a secondary analysis of the Valsartan Heart Failure Trial (ValHeFT) (150,151). They found that NT-proBNP was only slightly superior to BNP in outcome prediction. In these studies, AS patients were underrepresented or excluded and activation ratios were not used to adjust for age and sex related differences. The most striking difference in our findings is the much higher levels of NPs (median BNP and NT-proBNP values 777 and 3235 ng/L respectively) as compared to ValHeFT participants aged > 70 years (156 and 1477ng/L, respectively) or other studies including patients with stable heart failure. In our opinion, the explanation lies in the combined effect of AS and LV dilation on myocardial wall stress compared to the effect of LV dilatation alone without increased afterload. In fact, according to the law of Laplace ( $Wall\ stress = \frac{LV\ pressure * LV\ radius}{2 * LV\ wall\ thickness}$ ), simultaneous volume and pressure overloads have potentiating effects on myocardial wall stress, possibly resulting in an intense activation of myocardial NP secretion. This may have amplified the difference between BNP and NT-proBNP, and may explain why in our study the prognostic superiority of NT-proBNP was more evident. Likewise, myocardial wall stress is also much higher in CLF-AS than observed in AS patients with normal LVEF in whom wall stress is only driven by the excessive afterload. In these patients BNP-ratio > 1 was already of prognostic impact (72) while our CLF-AS patients had a median BNP-ratio of 9.4 [4.2-17.2]. This has important clinical implications in that the thresholds of NP activation ratios used to risk-stratify AS with normal LVEF cannot be

applied to CLF-AS patients in whom very high values should be expected and are not surprising in this higher-risk subset of patients.

The fact that BNP-ratio was not found to independently predict mortality in this study is not necessarily discrepant with previous reports (72). First, unlike the head-to-head cohort, BNP-ratio tended to predict mortality in the BNP cohort (Table A2 and Figure A2), which rather suggests that the study lacks statistical power for this particular biomarker. Nevertheless, the lack of power did not affect NT-proBNP-ratio because its higher levels led to greater differences between risk categories, rendering it less vulnerable to the  $\beta$  risk than BNP. Finally, the magnitude of reclassification improvement (NRI=0.71,  $p=0.008$ ) using NT-proBNP-ratio is an additional strong argument that NT-proBNP-ratio should be preferred over BNP-ratio in clinical practice when risk-stratifying CLF-AS patients.

### 5.6.2. *NT-proBNP to guide therapeutic management of CLF-AS*

Our findings reveal NT-proBNP-ratio as a potentially valuable tool to help therapeutic decision making in CLF-AS. According to American and European guidelines, CLF-AS is a class I indication of AVI provided that TSAS was confirmed (43,86). However, the overall disease severity is mainly dependent on the consequences of AS on the LV. Thus, less severe AS might be sufficiently harmful to impact mortality in patients with severely impaired LV function. Accordingly, we recently demonstrated that  $AVA_{Proj}$  as high as  $1.2\text{cm}^2$  is already associated with increased mortality in CLF-AS patients under medical management (adjusted HR=2.96 [1.5-5.82],  $p=0.002$ ) (118,119).

In this study, patients with NT-proBNP-ratio $>11$  markedly benefited from AVI (Figure A11). The excess of death in the ConsRx patients may be explained by the presence of TSAS in almost 50% (supplementary Table S5). The reason why these patients had no AVI despite TSAS is that the criteria we used for true AS severity were not recommended ( $AVA_{Proj}$  and CT-AVC) or not available (Aortic Valve weight) at the time of patients' inclusions. Moreover, patient management was left at the discretion of the caring physicians who were blinded to research data. The main drivers of AVI during the study were guidelines' DSE criteria for TSAS i.e.  $AVA\leq 1.0\text{cm}^2$  and  $MG\geq 40\text{mmHg}$  at any stage during dobutamine stress, an indication for CABG or the severity of symptoms. Nevertheless, even after adjusting for covariates including the presence of TSAS, AVI associated with 48% lower risk of death in patients with NT-proBNP-ratio $>11$  (Figure A11). This further suggests that patients with less severe AS but with severely impaired LV function might still benefit from relieving afterload mismatch. This hypothesis is currently being tested in the randomized TAVR-UNLOAD trial and our study gives new insights on the ability of NT-proBNP-ratio to select the best candidates for AVI among moderate AS patients with depressed LVEF.

On the other hand, among ConsRx patients, those with NT-proBNP-ratio<11 were found to have an excellent short-term survival with the first event occurring at 12 months and 3 more events within the next 12 months, which was markedly better than patients with NT-pro BNP-ratio>11 (23 and 34 death events at 12 and 24 months respectively,  $p<0.001$ , Figure A12). Noteworthy, the prevalence of TSAS was not different between those two subgroups mainly distinguished by the degree of LV impairment. This was confirmed in multivariate analysis with 89% relative risk reduction of one-year mortality with NT-proBNP-ratio<11. This strongly suggests that the vulnerability to AS severity is highly dependent on the degree of LV impairment and confirms the value of NT-proBNP as a surrogate marker of this impairment.

Finally, the choice of the sensitive threshold (NT-proBNP-ratio=11) using the coordinates of the ROC curves is a more valid choice than the optimal threshold (by the Youden index), which is better suited for diagnostic studies. This is why in this study aiming at the prediction of fatal events, correctly ruling in was prioritized at the expense correct ruling out (or specificity).

### 5.6.3. *Limitations*

First, in this observational study, residual confusion cannot be ruled out. Although study data were collected prospectively, the comparison between BNP and NT-proBNP was not a pre-specified objective, explaining why both BNP and NT-proBNP were available in only 108 patients for the head-to-head comparison. Another consequence is that BNP cohort (n=147) was smaller than the NT-proBNP cohort (n=199), thus hampering the ability of the analysis to fully assess the prognostic value of BNP-ratio. It is likely that BNP-ratio would have been found to independently predict mortality in an adequately powered study as suggested by the improvement of BNP's predictive ability from the head-to-head to the larger BNP cohort. Nevertheless, in the head-to-head cohort, the lack of power did not affect NT-proBNP-ratio, thus leaving little doubt regarding its superiority over BNP-ratio at the patient level. Second, the upper predicted value for age and sex used to calculate NP activation ratios were specific to a given assay, which may have introduced bias related to inter-assay variability. Finally, this study was not enough powered to assess the interaction between the different types of AVI (TAVR or SAVR) and NT-proBNP on survival. In fact, CLF-AS patients undergoing SAVR are well known to be at increased post-SAVR morbidity and mortality (105) and to have a better outcome after transfemoral TAVR compared with SAVR (104,152,153). In that respect, markedly high NT-proBNP-ratio may indicate that less invasive TAVR is more suitable than SAVR. Thus, further research is needed to better delineate the role of NT-proBNP-ratio in optimizing therapeutic strategy regarding the optimal choice between TAVR and SAVR in CLF-AS patients.

## 5.7. Conclusion

This is the first study to provide evidence that NT-proBNP-ratio is an independent and powerful predictor of mortality in CLF-AS patients. Furthermore, NT-proBNP-ratio was more discriminative than BNP-ratio for risk stratification. The assessment of the degree of LV impairment using NT-proBNP could be at least as important as, and complementary to the determination of true AS severity. Patients with NT-proBNP-ratio $<11$ , half of whom with PSAS, were found to have a good short-term prognosis under medical management. On the other hand, in those with NT-proBNP-ratio $>11$ , prognosis was dismal under ConsRx and AVI was associated with almost 50% reduction in the risk of death independently of the presence of TSAS. Therefore, NT-proBNP may be included in the management algorithm of CLF-AS patient's and further studies are warranted to further establish its usefulness, particularly to select the optimal type of AVI.

## 5.8. Supplementary appendix

### ***Overall baseline characteristics and correlates with BNP and NT-proBNP***

Baseline characteristics are summarized in Table S1 (total cohort and separately for BNP and NT-proBNP cohorts) and Table S2 (Head-to-head cohort). Median age was 77 years [68-83], there was a majority of men (78%), nearly one half of the population suffered from previous myocardial infarction. Diabetes, chronic kidney disease or chronic obstructive pulmonary disease were present in about one third of the total cohort. One half had severely impaired functional class (NYHA III-IV).

Comparative correlation as studied in the head-to-head cohort is summarized in Table S3. Both biomarkers were significantly and comparably correlated to sex, BMI, severity of symptoms and the need for diuretic treatment, kidney failure, and LVEF. NT-proBNP-ratio better correlated with LV end diastolic volume than BNP-ratio ( $p=0.048$ ). Conversely, BNP-ratio tended to be better correlated with MG than NT-proBNP-ratio ( $p=0.076$ ). In multiple linear regression, both biomarkers' ratios had the same predictors i.e. sex, LVEF and the presence of CKD (Table S4). The presence of TSAS tended to be associated with BNP-ratio but not NT-proBNP-ratio.

## SUPPLEMENTARY TABLES AND FIGURES

**Table S1: Baseline characteristics of the total cohort, the BNP cohort and the NT-proBNP cohort**

	Total cohort (n=240)	BNP cohort (n=147)	NT-proBNP cohort (n=199)
Age, y	77[68-83]	76 [66-82]	78[68-83]
Male sex, n(%)	183(77)	117(80)	151(76)
Height, cm	168±9	168±9	168±9
Weight, kg	76±17	75±18	76±17
BMI, kg/m <sup>2</sup>	27±4	27±5	27±5
Hypertension, n/total(%)	182(78)	107(74)	155(80)
Hyperlipidemia, n(%)	168(71)	107(74)	142(72)
Diabetes, n(%)	78(33)	49(33)	61(31)
Kidney failure i.e. eGFR≤60ml/mn, n(%)	79(33)	43(29)	68(34)
COPD, n(%)	69(29)	39(27)	59(30)
Previous CAD, n(%)	166(70)	104(76)	137(73)
Previous MI, n(%)	110(46)	76(52)	95(48)
History of CHF, n(%)	157(68)	100(71)	129(68)
Dyspnea on exertion, n(%)	208(87)	123(85)	176(88.4)
Functional class, n(%)			
I/II	95(40)	61(42)	83(42)
III/IV	139(58)	84(57)	113(58)
Treatment (ConRx/TAVR/SAVR), n(%)	118/61/59 (50/25/25)	84/16/47 (57/11/32)	92/59/48 (46/30/24)
Logistic EuroSCORE, %	26[15-48]	24[13-45]	26[15-48]
Heart rate, bpm	71±14	72±14	69±13
Systolic/diastolic blood pressure, mmHg	121±19/70±12	120±19/71±11	120±19/70±12
DASI	19[10-31]	19 [13-32]	18[10-31]
6MWT distance, m	293[163-365]	317[196-391]	298[172-373]
Atrial fibrillation/flutter, n(%)	37(16)	18(12)	31(16)
Paced rhythm, n(%)	32(13)	16(11)	25(13)
ACE/ARBs, n(%)	136(57)	89(61)	111(56)
Betablockers, n(%)	153(64)	93(63)	127(64)
Nitrates, n(%)	61(26)	43(29)	48(24)

Diuretics, n(%)	175(74)	110(75)	138(69)
CCBs, n(%)	36(15)	23(16)	33(17)
Aortic valve area, cm <sup>2</sup>	0.83±0.24	0.87±0.25	0.83±0.24
Mean gradient, mmHg	24±9	23±9	24±8
Peak aortic velocity, cm/s	3.2±1.9	3.1±1.9	3.2±1.8
Projected aortic valve area, cm <sup>2</sup>	1.02±0.21	1.04±0.22	1.03±0.22
Stroke volume, ml/beat	57±17	58±19	57±17
LVEF, %	28±8	28±9	29±8
Contractile reserve (20% increase in SV), n(%)	56/124(44)	44/102(43)	38/100(38)
Left ventricular end diastolic diameter, mm	58±8	60±9	58±8
True severe AS, n/n <sub>available</sub> (%)	121/198(61)	76/136(56)	95/161(59)
BNP	777[340-1361]	777[340-1361]	NA
BNPratio	9.4[4.2-17.2]	9.4[4.2-17.2]	NA
NT-pro BNP	3235 [1413-5755]	NA	3235 [1413-5755]
NT-proBNPratio	24.5[10.9-47.0]	NA	24.5[10.9-47.0]

BMI: body mass index; eGFR: estimated glomerular filtration rate; COPD: chronic obstructive pulmonary disease; CAD: coronary artery disease; MI: myocardial infarction; CHF: congestive heart failure;

ConRx/TAVR/SAVR: conservative management/transcatheter aortic valve replacement/surgical aortic valve replacement; DASI: Duke activity status index; 6MWT: 6 minute walk distance test; ACEI/ARBs: angiotensin converting enzyme inhibitors / angiotensin receptor blockers; CCB: calcium channel blockers; LVEF: left ventricular ejection fraction; SV: stroke volume BNP: B-type natriuretic peptide; NT-proBNP: aminoterminal B-type natriuretic propeptide

**Supplementary table S2: Baseline characteristics of the head-to-head cohort and comparison between patients who died and those who survived during follow up.**

	Total (n=108)	Died during follow up (n=55)	Alive at last contact (n=53)	p
Age, y	75[66-82]	79 [69-83]	70[64-78]	0.001
Male sex, n(%)	85(78.7)	41(74.5)	43(82.7)	0.305
Height, cm	167±9	165±9	168±8	0.041
Weight, kg	74±18	72±16	77±19	0.157
BMI, kg/m <sup>2</sup>	27±5	26±5	27±6	0.633
Hypertension, n/total(%)	80(74.1)	40(74.1)	39(75.5)	0.776
Hyperlipidemia, n(%)	81(75.0)	40(74.1)	40(76.9)	0.733
Diabetes, n(%)	32(29.6)	17(31.5)	14(26.9)	0.606
Kidney failure i.e. eGFR≤60ml/mn, n(%)	32(29.6)	22(41.5)	9(18.0)	0.009
COPD, n(%)	29(26.9)	16(29.6)	13(25.0)	0.593
Previous CAD, n(%)	75(69.4)	40(76.9)	34(70.8)	0.488
Previous MI, n(%)	61(56.5)	39(73.6)	22(43.1)	0.002
History of CHF, n(%)	72(66.7)	39(75)	32(65.3)	0.287
Dyspnea on exertion, n(%)	94(85.8)	47(88.7)	43(80.6)	0.381
Functional class, n(%)				0.256
I/II	50(46.3)	23(41.9)	26(50.0)	
III/IV	57(53.7)	31(56.3)	26(50.0)	
Treatment (MedRx/TAVR/SAVR), n(%)	58/14/36 (53.7/13/33.3)	34/9/12 (65.3/4.7/21.5)	24/5/23 (44.2/9.6/46.2)	0.025
Logistic EuroSCORE, %	24[12-45]	28[16-48]	20[8-37]	0.035
Heart rate, bpm	72±14	72±13	71±16	0.433
Systolic/diastolic blood pressure, mmHg	121±18/71±11	120±19/69±11	122±18/73±11	0.624/0.065
DASI	23[13-36]	18[10-29]	24[13-41]	0.012
6MWT distance, m	320[218-401]	290[160-350]	375[300-455]	0.029
Atrial fibrillation/flutter, n(%)	12(11.1)	5(9.1)	6(11.5)	0.460
Paced rhythm, n(%)	9(8.3)	5(9.1)	4(7.7)	0.794
ACE/ARBs, n(%)	64(59.3)	28/5(51.9/9.4)	23/7(49.9/14)	0.811
Betablockers, n(%)	67(62.0)	33(62.3)	33(66.0)	0.693
Nitrates, n(%)	30(27.8)	19(35.8)	11(22.4)	0.138



Diuretics, n(%)	73(68.9)	43(78.2)	29(58)	0.026
CCBs, n(%)	20(18.5)	9(17.0)	10(20.8)	0.621
Aortic valve area, cm <sup>2</sup>	0.88±0.27	0.88±0.29	0.88±26	0.975
Mean gradient, mmHg	23±9	21±8	25±10	0.012
Peak aortic velocity, m/s	3.1±1.9	3.0±1.8	3.2±2.0	0.131
Projected aortic valve area, cm <sup>2</sup>	1.06±0.23	1.11±0.23	1.00±0.23	0.220
Stroke volume, ml/beat	55[45-67]	53[43-64]	57[47-69]	0.255
LVEF, %	29±8	28±9	29±8	0.309
Contractile reserve (20% increase in SV), %	26(34.7)	15(38.5)	11(30.6)	0.549
Left ventricular end diastolic diameter, mm	58.9±8.5	59±9	58±8	0.597
True severe AS, n/n <sub>available</sub> (%)	49/98(50)	20/47(42.6)	29/51(56.9)	0.157
BNP	692[312-1115]	692[323-900]	509[198-965]	0.281
<b>NT-pro BNP</b>	<b>2955</b>	<b>3125</b>	<b>2476</b>	<b>0.002</b>
	<b>[1263-5988]</b>	<b>[1661-3125]</b>	<b>[1048-3973]</b>	
BNPratio	7.4[3.6-15.0]	7.5[3.7-10.4]	7.3[1.9-14.8]	0.740
<b>NT-proBNPratio</b>	<b>23.9[10.2-50.4]</b>	<b>27.2[12.5-55.4]</b>	<b>21.9[9.5-43.6]</b>	<b>0.016</b>

---

BMI: body mass index; eGFR: estimated glomerular filtration rate; COPD: chronic obstructive pulmonary disease; CAD: coronary artery disease; MI: myocardial infarction; CHF: congestive heart failure; ConRx/TAVR/SAVR: conservative management/transcatheter aortic valve replacement/surgical aortic valve replacement; DAS: Duke activity status index; 6MWT: 6 minute walk distance test; ACEI/ARBs: angiotensin converting enzyme inhibitors / angiotensin receptor blockers; CCB: calcium channel blockers; LVEF: left ventricular ejection fraction; SV: stroke volume; BNP: B-type natriuretic peptide; NT-proBNP: aminoterminal B-type natriuretic propeptide

**Supplementary table S3: Comparative correlation study of baseline characteristics and BNP versus NT-proBNP-ratios**

	BNP-ratio	NT-proBNP-ratio
Age	0.011 (0.873)	0.075 (0.212)
Female gender	-0.267 (p<0.001)	-0.210 (<0.001)
BMI	-0.199 (0.016)	-0.149 (0.037)
Functional class III-IV	0.186 (0.009)	0.270 (0.001)
Kidney failure i.e. eGFR≤60ml/mn	-0.224 (0.007)	-0.230 (0.001)
Diuretic treatment	-0.214 (0.010)	-0.150 (0.040)
True severe AS	0.161 (0.114)	0.077 (0.456)
Mean gradient	0.221 (0.009)†	0.043 (0.567)
LVEDD	0.193 (0.087)	0.312 (0.005)*
SV	-0.118 (0.243)	-0.064 (0.527)
LVEF	-0.432 (<0.001)	-0.466 (<0.001)

Data are expressed as Spearman's *r* correlation coefficient (p-value); \*p<0.05 for correlation comparison between BNP and NT-proBNP-ratios; †p<0.05 for superiority of BNP (two-tailed p=0.074).  
 BMI: body mass index; LVEDD: left ventricular end diastolic diameter; LVEF: left ventricular ejection fraction;  
 SV: stroke volume

**Supplementary table S4: Independent correlates of BNP and NT-proBNP-ratios in multivariate linear regression in the head-to-head cohort**

	Ln BNP-ratio		Ln NT-proBNP-ratio	
	Standardized $\beta$	p value	Standardized $\beta$	p value
Age	-.141	.237	-.065	.587
<b>Sex</b>	<b>-.311</b>	<b>.008</b>	<b>-.282</b>	<b>.016</b>
BMI	-.174	.124	-.118	.303
<b>LVEF</b>	<b>-.358</b>	<b>.002</b>	<b>-.418</b>	<b>.000</b>
<b>CKD (eGFR&lt;60ml/mn/1.73m<sub>2</sub>)</b>	<b>-.363</b>	<b>.002</b>	<b>-.391</b>	<b>.001</b>
TSAS	<b>0.207</b>	<b>.084</b>	.085	.392

BMI: body mass index; eGFR: estimated glomerular filtration rate; Ln: Natural logarithm; LVEF: left ventricular ejection fraction; TSAS: true severe aortic stenosis

**Supplementary table S5: Baseline characteristic comparison between conservatively managed patients and those who had an aortic valve intervention**

	ConsRx (92)	AVI (107)	p
Age, y	74.6±9.5	76.6±9.4	0.156
Male sex, n(%)	70(76)	81(76)	0.852
Height, cm	167.7±9.6	167.8±8.3	0.952
Weight, kg	75±17	77±17	0.940
BMI, kg/m <sup>2</sup>			
<b>Hypertension, n/total(%)</b>	<b>65/89(73)</b>	<b>90/106(85)</b>	<b>0.041</b>
<b>Hyperlipidemia, n(%)</b>	<b>58/89(65)</b>	<b>84/107(79)</b>	<b>0.037</b>
Diabetes, n(%) <sup>9</sup>	24/89(27)	37/107(35)	0.252
<b>Kidney failure i.e. eGFR≤60ml/mn, n(%)</b>	<b>21/87(24)</b>	<b>47/105(45)</b>	<b>0.003</b>
COPD, n(%)	23/89(26)	36/107(34)	0.236
Previous CAD, n(%)	57/85(67)	80/103(78)	0.103
<b>Previous MI, n(%)</b>	<b>50/88(57)</b>	<b>45/104(43)</b>	<b>0.061</b>
History of CHF, n(%)	55/86(64)	74/105(71)	0.338
Chronic AFib	3/91(3)	11/107(10)	0.092
<b>Functional class, n(%)</b>			<b>0.001</b>
<b>I/II</b>	<b>51/92(56)</b>	<b>32/107(30)</b>	
<b>III/IV</b>	<b>38/92(41)</b>	<b>75/107(70)</b>	
Treatment (MedRx/TAVR/SAVR), n(%)			
Euroscore	<b>30.6±23.1</b>	<b>37.6±27.1</b>	<b>0.053</b>
Heart rate	71.4	70.7	0.718
Systolic/diastolic blood pressure, mmHg	120±20/70±13	121±18/70±11	0.499/0.755
<b>DASI</b>	<b>27.9±15.1</b>	<b>16.7±12.3</b>	<b>&lt;0.001</b>

<b>6MWT, m</b>	<b>346±118</b>	<b>232±131</b>	<b>&lt;0.001</b>
Atrial fibrillation/flutter, n(%)	10/88(11)	21/105(20)	0.104
Paced rhythm, n(%)	8/88(9)	17/105(16)	0.143
ACE/ARBs, n(%)	58/91(64)	53/98(54)	0.178
Betablockers, n(%)	59/90(66)	68/98(69)	0.575
Nitrates, n(%)	24/90(27)	24/93(26)	0.895
<b>Diuretics, n(%)</b>	<b>60/90(67)</b>	<b>78/99(79)</b>	<b>0.061</b>
<b>CCBs, n(%)</b>	<b>10/89(11)</b>	<b>23/94(24.5)</b>	<b>0.020</b>
<b>Aortic valve area, cm<sup>2</sup></b>	<b>0.90±0.27</b>	<b>0.77±0.21</b>	<b>0.001</b>
<b>Mean gradient, mmHg</b>	<b>22±8.4</b>	<b>26±8</b>	<b>0.003</b>
<b>Peak aortic velocity, m/s</b>	<b>3.04±1.87</b>	<b>3.24±1.80</b>	<b>0.037</b>
<b>Projected aortic valve area, cm<sup>2</sup></b>	<b>1.10±0.21</b>	<b>0.93±0.18</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>Aortic valve area at peak stress, mmHg</b>	<b>1.12±0.27</b>	<b>0.93±0.22</b>	<b>&lt;0.001</b>
Mean gradient at peak stress, mmHg			
Peak aortic velocity at peak stress, m/s			
<b>Stroke volume, ml/beat</b>	<b>60.4±18.3</b>	<b>54.4±14.5</b>	<b>0.015</b>
<b>Stroke volume index, ml/beat/m<sup>2</sup></b>	<b>32.6±9.4</b>	<b>30.0±7.1</b>	<b>0.004</b>
Stroke volume at peak stress, ml/beat	71.6±23.6	69.7±20.9	0.677
Mean transvalvular flow rate at rest, ml/s	191.3±55.8	180.5±45.5	0.186
Mean transvalvular flow rate at peak stress, ml/s	273.9±77.9	252.7±75.4	0.929
Contractile reserve (20% increase in SV), % <sup>170</sup>			
Interventricular septal thickness, mm	12.8±2.7	12.2±2.4	0.245
<b>Left ventricular end diastolic diameter, mm</b>	<b>59.6±8.0</b>	<b>56.7±7.3</b>	<b>0.022</b>
Left ventricular posterior wall thickness, mm	10.9±2.3	10.3±1.9	0.169
LVEF, %	29	28	0.444

LVEF at peak stress	36	36	0.319
<b>True AS severity as assessed by either AVAProj or MDCT</b>	<b>36/79(46)</b>	<b>59/82(72)</b>	<b>0.001</b>
<b>n/n<sub>available</sub>(%)</b>			
BNP	395[191-889]	840[492-3862]	0.001
<b>NT-pro BNP</b>	2961[1266-5693]	3524[1732-5902]	0.281
BNPratio	5.2[1.9-13.0]	10.2[6.2-18.3]	0.003
<b>NT-proBNPratio</b>	<b>22.2[10.4-47.9]</b>	<b>25.7[11.9-43.6]</b>	<b>0.484</b>

BMI: body mass index; eGFR: estimated glomerular filtration rate; COPD: chronic obstructive pulmonary disease; CAD: coronary artery disease; MI: myocardial infarction; CHF: congestive heart failure; ConRx/TAVR/SAVR: conservative management/transcatheter aortic valve replacement/surgical aortic valve replacement; DAS1: Duke activity status index; 6MWT: 6 minute walk distance test; ACEI/ARBs: angiotensin converting enzyme inhibitors / angiotensin receptor blockers; CCB: calcium channel blockers; LVEF: left ventricular ejection fraction; SV: stroke volume; BNP: B-type natriuretic peptide; NT-proBNP: aminoterminal B-type natriuretic propeptide

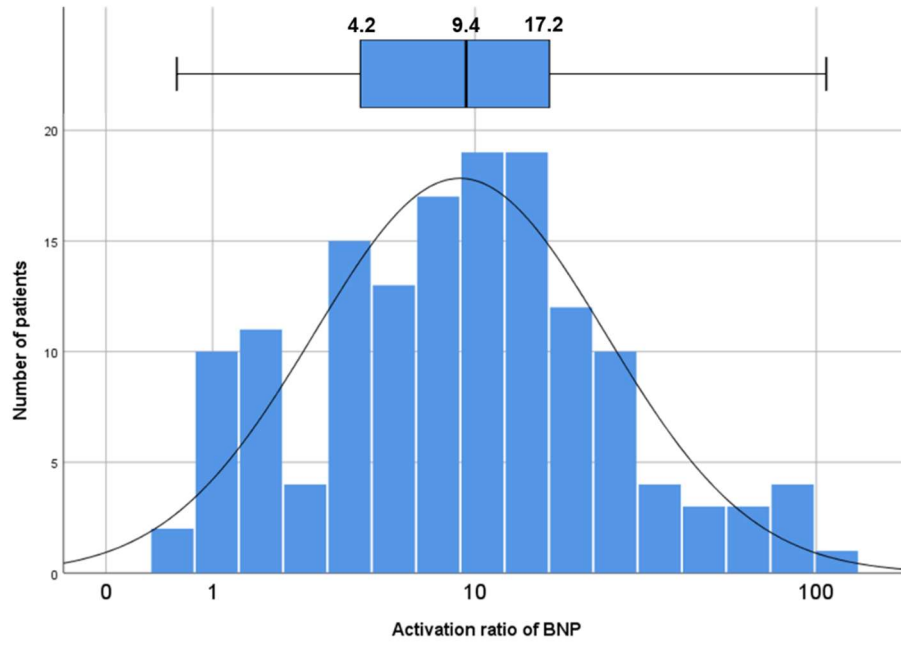


Figure S1, panel A: BNP-ratio distribution

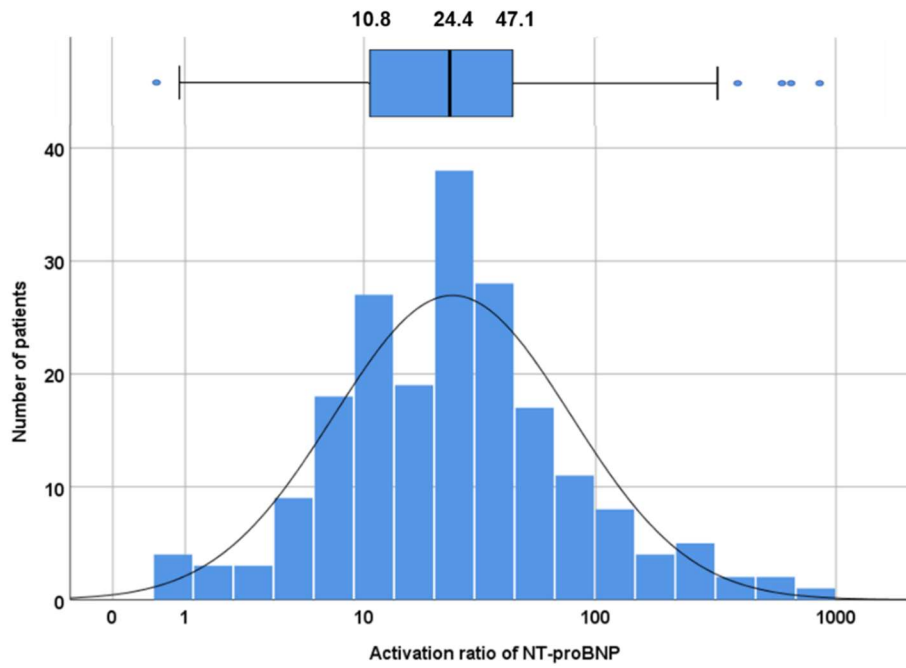


Figure S1, panel B: NT-proBNP-ratio distribution

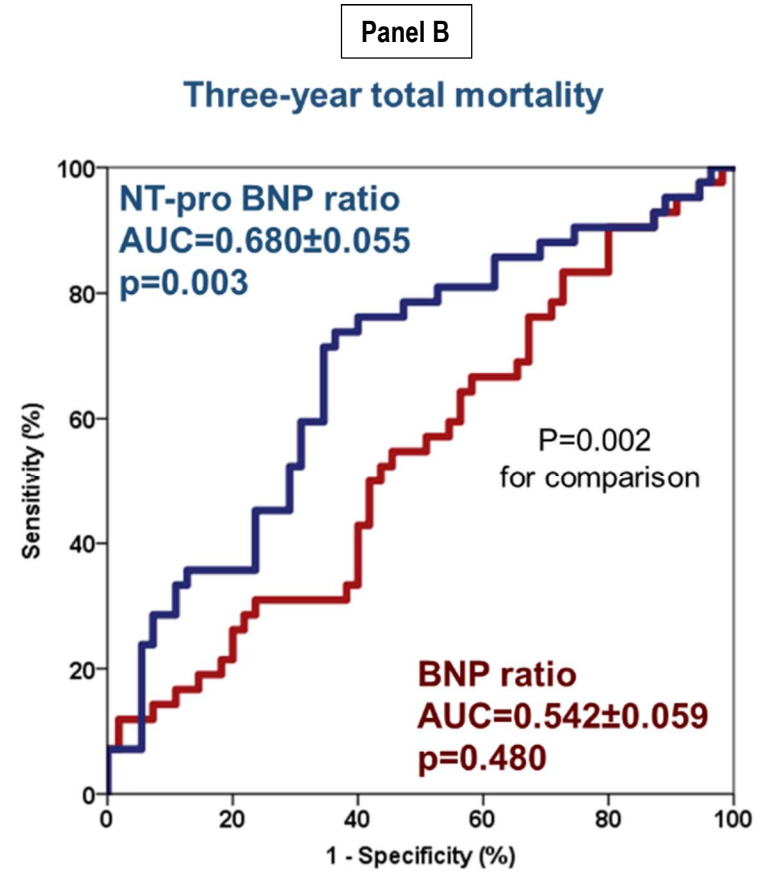
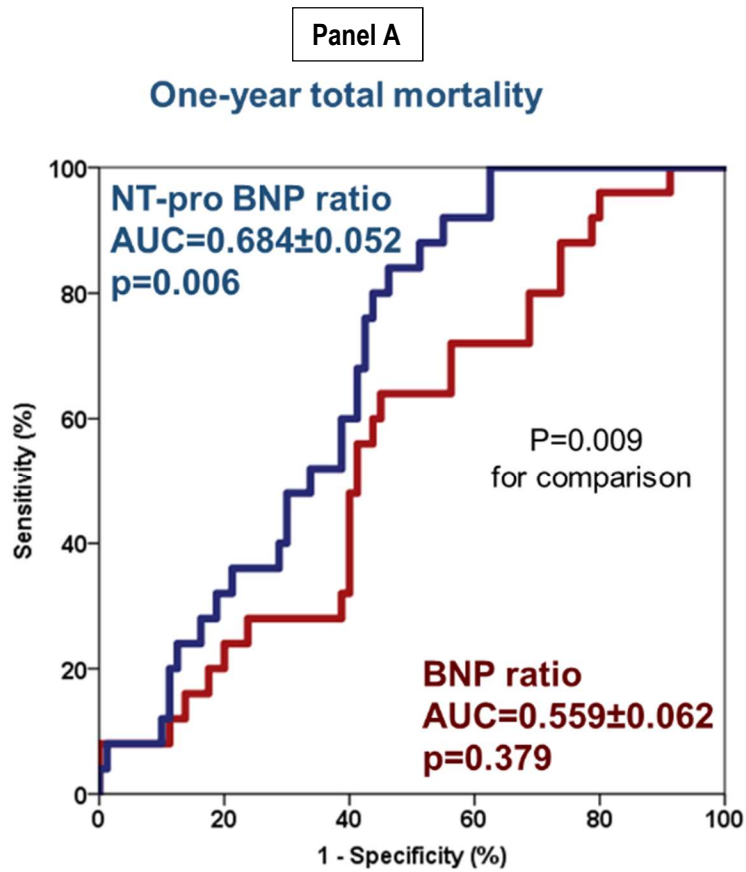


Figure S2: Receiver operating characteristic curve analysis for the prediction of one-year (Panel A) and three-year (Panel B) mortality showing the superiority of NT-proBNP-ratio (blue curves) versus BNP-ratio (red curves)



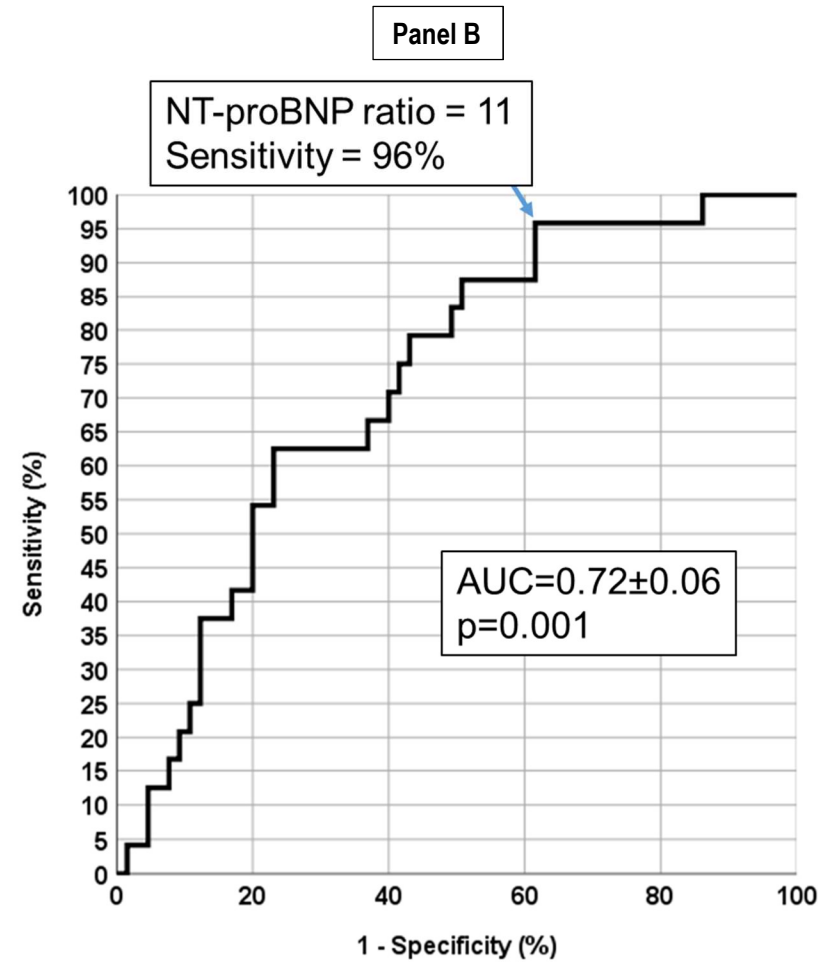
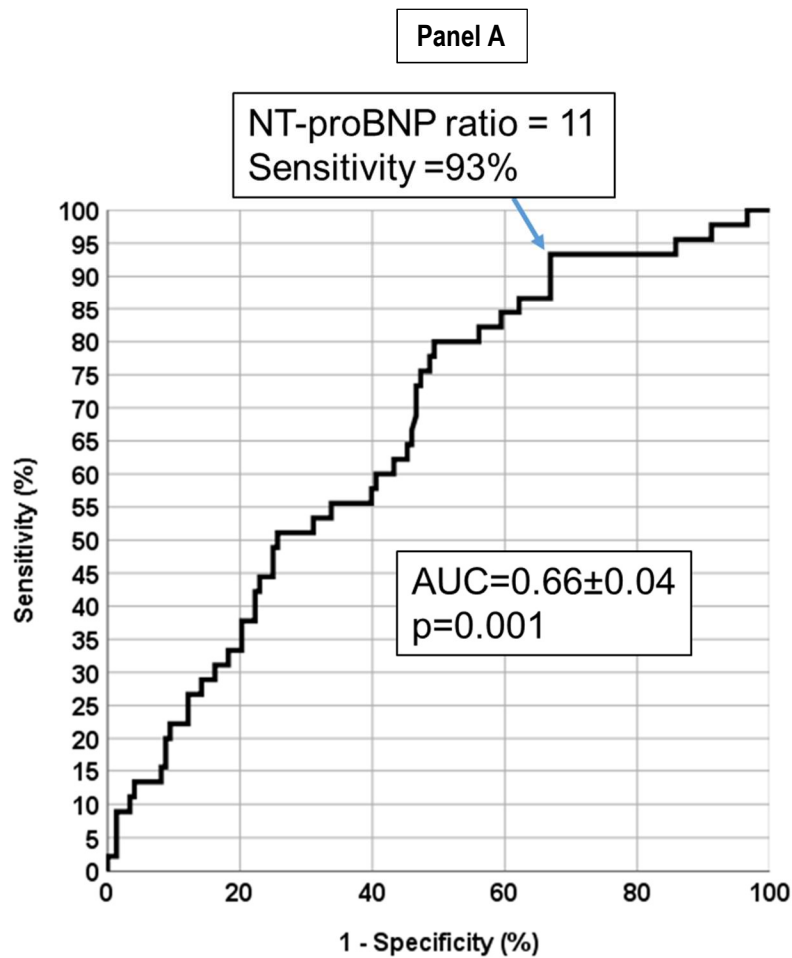


Figure S3: Receiver operating characteristic curve analysis of NT-proBNP-ratio for the prediction of one-year mortality in the overall (Panel A) and the conservatively managed (Panel B) patients from the NT-proBNP cohort. Note the higher accuracy in the latter sub-group. The blue arrows show the sensitive threshold.

## DISCUSSION

Dans cette étude nous démontrons que: 1) le ratio d'activation clinique du NT-proBNP (NT-proBNP-ratio) est un prédicteur indépendant et puissant de mortalité dans la SA-BD; 2) sa performance prédictive est supérieure au BNP-ratio; 3) il permet d'identifier un groupe de patients avec un degré avancé d'atteinte de la fonction ventriculaire qui bénéficie grandement du RVA et un autre groupe dont la fonction ventriculaire est moins altérée dont l'évolution est plus favorable sous traitement conservateur.

Ces résultats confirment l'importance d'intégrer l'évaluation de la sévérité de l'atteinte ventriculaire dans les algorithmes décisionnels de la prise en charge des SA-BD. Étant donné son importance pronostique, cette évaluation est aussi importante que l'évaluation de la sévérité de la SA et devrait la compléter pour une meilleure sélection des patients. Le NT-proBNP-ratio est supérieur au BNP-ratio et devrait lui être préféré pour intégrer cette évaluation en pratique clinique.

### 6. Gradation de la sévérité de l'atteinte ventriculaire

Les lignes directrices actuelles définissent la SA-BD (Stage D2 selon l'ACC/AHA) par la présence d'une FEVG<50% (43,52,86). Cette définition regroupe des patients très hétérogènes en terme de sévérité de l'atteinte ventriculaire et aucun outil de gradation n'est recommandé pour affiner l'évaluation de la dysfonction ventriculaire gauche afin de sélectionner les patients les plus à même de bénéficier du RVA. L'ETT ne permet pas de grader de façon suffisamment précise et fiable la sévérité de l'atteinte ventriculaire, principalement en raison de la grande variabilité de la méthode de Simpson Biplan (écart de 6% à 14% en inter et intra-observateur) (154). Aussi l'ETT ne permet pas de correctement distinguer différentes strates de risque. La FEVG tridimensionnelle, par IRM cardiaque et le « strain » longitudinal ne résolvent que partiellement cet inconvénient et ne sont pas réalisables de façon routinière. En revanche, le NT-proBNP-ratio ne nécessite qu'une analyse biologique simple, très fiable (variabilité < 3%), peu dispendieuse et disponible pour tous les patients en routine. Dans cette étude, il se distingue par une grande performance prédictive. Aussi, nos résultats permettent d'asseoir potentiellement sa place dans cette stratification du risque des SA-BD.

### 7. Le NT-proBNP-ratio : un substitut de la fonction ventriculaire mais aussi de la surcharge disproportionnée

En présence d'une SA-BD, un des enjeux diagnostiques est de distinguer la lésion coupable entre la dysfonction ventriculaire et la SA, ce qui revient à distinguer une SARS d'une SAPS. Cette approche consiste à régler le problème de la discordance GM-AVA en réévaluant la sévérité hémodynamique après restitution des conditions de débit normal ou en recourant aux paramètres de sévérité non dépendant du flux (AVA<sub>Proj</sub> ou CCVA). Cette approche a l'inconvénient d'exiger que le niveau de sévérité de l'atteinte valvulaire soit le même que celui retenu

pour les patients dont la fonction ventriculaire est normale. Pourtant, en présence d'une dysfonction ventriculaire gauche, les patients présentent une plus grande vulnérabilité face à un même niveau de sévérité valvulaire.

Contrairement à la FEVG, le NT-proBNP-ratio, en tant que substitut de la tension pariétale, n'informe pas seulement sur la sévérité de la dysfonction contractile, mais aussi sur le stress myocardique **imposé par la sévérité de la sténose** (corrélation de Spearman entre NT-proBNP-ratio et  $AVA_{Proj}$   $r=-0,232$ ,  $p=0,013$ ). En d'autres termes, il quantifie la sévérité de la disproportion entre la charge de pression et les capacités du ventricule. A titre d'exemple, un patient avec une FEVG à 35% mais une CCVA à 1600 UA (SA modérée) peut avoir une tension pariétale similaire voire plus élevée qu'un patient avec une FEVG à 60% et qui fait face à une CCVA à 2000 UA (SA sévère). Bien que la SA soit modérée, elle oppose une post charge disproportionnellement sévère compte tenu de l'état de son ventricule. En conséquence, le RVA pourrait être également justifié pour les deux patients. Pourtant, si l'on suit les lignes directrices actuelles, le premier cas ne recevrait pas de RVA contrairement au deuxième. C'est dans l'optique de moduler cette pratique que s'inscrit la présente étude. Le NT-proBNP permettrait de sélectionner les patients avec une surcharge suffisamment disproportionnée pour justifier le RVA, même si la sévérité de la sténose ne dépasse par les seuils actuellement recommandés.

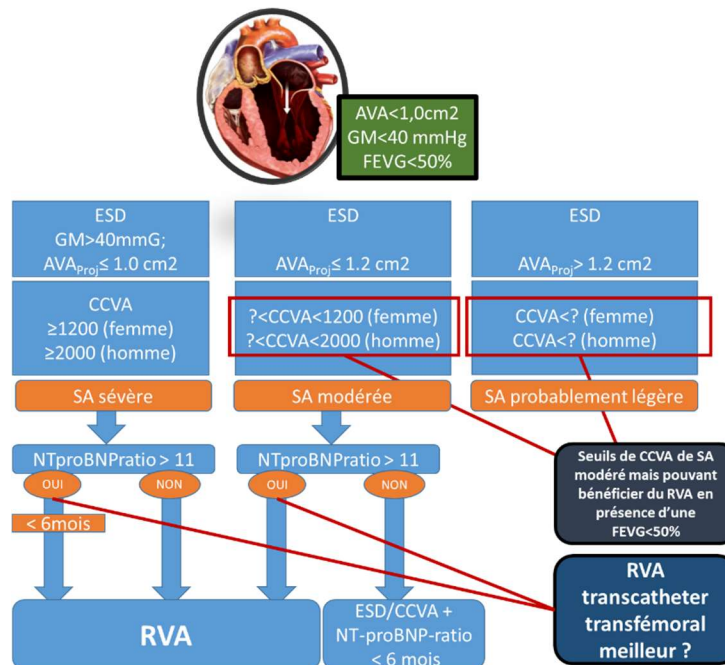
## 8. Vers le RVA pour une SA-BD... modérées ?

Si l' $AVA_{PROJ}$  en dessous du seuil de  $1,0 \text{ cm}^2$  était bien corrélée à la sévérité anatomique et au pronostic clinique, nous avons démontré que c'est au seuil moins sévère de  $1,2 \text{ cm}^2$  que la mortalité augmente en présence d'une SA-BD(119). Dans la présente étude, nous avons trouvé que le RVA était associé à une réduction de 50% de la mortalité chez les patients ayant un NT-proBNP-ratio  $> 11$  (Figure A11). L'excès de mortalité pourrait être dû à la présence de SARS chez 46% des patients restés sous traitement conservateur. Cependant, le bénéfice du RVA était indépendant de la présence d'une SARS en analyse multivariée (RR=0,52, IC95% [0,31-0,85],  $p=0,009$ ), suggérant que même les patients avec une SAPS ont pu en tirer un bénéfice.

D'autre part, parmi les patients non opérés, ceux avec NT-proBNP-ratio $<11$  ont eu très peu d'événements à court et moyen terme (premier décès à 12 mois et  $13.6 \pm 7.3$  % de mortalité à 24 mois) tandis que parmi ceux avec NT-proBNP-ratio $>11$ , la mortalité à 12 et 24 mois était respectivement de  $37.7 \pm 6.2\%$  et  $57.4 \pm 6.5\%$  (Figure A12). D'une part ces deux sous-groupes ne différaient pas en terme de présence de SARS (35% vs. 41%,  $p=0.69$ ), d'autre part, en analyse multivariée la surmortalité associée à NT-proBNP-ratio $>11$  étaient indépendante de la présence de SARS. Ceci est un argument supplémentaire que la vulnérabilité à la SA dépend grandement de l'intensité du stress pariétal myocardique et qu'une sténose modérée pourrait bénéficier du RVA. Cette hypothèse est actuellement testée dans l'essai clinique TAVR-UNLOAD (NCT02661451) et notre étude permet de mettre en exergue la place du NT-proBNP-ratio pour la sélection de ces patients.

## 9. Intégration du NT-proBNP-ratio dans l'arbre décisionnel des SA-BD et perspectives de recherche

Nous avons utilisé l'analyse des caractéristiques du receveur-opérateur (ROC) pour rechercher le seuil le plus sensible de NT-proBNP-ratio pour prédire la mortalité à court terme (12 mois), une issue particulièrement importante pour une décision thérapeutique appropriée. Aussi, le choix d'un seuil sensible est plus approprié que celui du seuil optimal qui est plutôt adapté pour les tests diagnostiques. Pour cela, la classification positive correcte (test positif chez les patients décédés à 12 mois) a été privilégiée au prix d'un fort taux de classification positive incorrecte (test positif chez des patients non décédés à 12 mois, ou manque de spécificité). Le seuil qui en a résulté est un NT-proBNP-ratio 11 (sensibilité et valeur prédictive négative à 93% et 94% respectivement). D'après nos résultats, les patients sous traitement conservateur en dessous de ce seuil avaient un excellent pronostic à court terme et ceux au-dessus, un pronostic particulièrement sombre mais significativement amélioré par le RVA. Ces résultats préfigurent potentiellement la place du NT-proBNP-ratio dans les algorithmes décisionnels (Figure 34).



**Figure 35 : Place potentielle du NT-proBNP-ratio pour aider la décision thérapeutique en présence d'une sténose aortique à bas débit. ESD : épreuve de stress sous dobutamine; GM : gradient moyen; AVA<sub>Proj</sub> : aire valvulaire projetée à débit transvalvulaire normal; CCVA : charge calcique valvulaire aortique; RVA : remplacement valvulaire aortique; SA : sténose aortique**

D'autres études seront nécessaires pour évaluer la capacité du NT-proBNP-ratio à choisir le type de RVA. En effet, il est connu que les SA-BD sont plus vulnérable au RVAC et qu'ils récupèrent mieux leur fonction VG après

RVAT. En outre, une étude post-hoc de PARTNER-II a démontré que les SA-BD avaient une meilleure survie à la suite d'un RVAT lorsque l'intervention a été conduite par voie fémorale en comparaison au RVAC. Aussi, le NT-proBNP-ratio élevé pourrait permettre de sélectionner les patients SA-BD les plus à même de bénéficier d'une thérapie par voie transcatheter plutôt que chirurgicale.

Enfin, si notre étude a permis de démontrer qu'une SA moins sévère que les seuils actuellement reconnus pourrait, compte tenu de la surcharge disproportionnée, bénéficier du RVA, il est peu probable que toutes les sténoses non sévères soient à même de bénéficier du RVA. Dans notre étude, le niveau de sévérité moyen de la SA était proche des seuils de SARS ( $AVA_{Proj}=1,02\pm 0,21$ ) et en dessous du seuil pronostique de  $1,2\text{ cm}^2$  (118,119), de sorte que nos résultats ne peuvent pas être extrapolés à toutes les SA modérées. Le seuil pronostique d' $AVA_{Proj}$  à  $1,2\text{ cm}^2$  pourrait être utile pour éviter le surtraitement. D'autre part, Fougères et al ont démontré que les patients avec une  $AVA_{Max} > 1,2\text{ cm}^2$  sous dobutamine avaient le même pronostic sous traitement conservateur que des patients appariés pour la dysfonction VG mais indemnes de SA. En définitive, d'autres études pourraient permettre de définir le seuil de sévérité (anatomique ou  $AVA_{Proj}$ ) en dessous duquel un geste de RVA serait futile indépendamment du NT-proBNP-ratio.

## 10. Supériorité du NT-proBNP-ratio par rapport au BNP-ratio

Cette étude a permis de vérifier l'hypothèse que le NT-proBNP-ratio, du fait de sa plus lente clairance, a une meilleure valeur prédictive que le BNP-ratio. Les deux peptides sont issus du clivage d'une même molécule, le proBNP, et sont donc produits à quantité équimolaire (131). Pourtant, le NT-proBNP est toujours présent en concentrations molaires plus grandes. Ceci est expliqué par le fait que le BNP, étant une hormone active, est rapidement éliminé par ses récepteurs cellulaires en plus de son excrétion urinaire, tandis que le NT-proBNP est un déchet métabolique dont l'élimination se fait seulement par excrétion (130). En conséquence, le BNP a une demi vie plasmatique de quelques minutes contre plusieurs heures pour le NT-proBNP de sorte que ce dernier a plus de chances de rester en concentrations plasmatiques suffisamment élevées pour témoigner de façon appropriée qu'un patient est à haut risque.

S'il existe une abondance d'études comparant les performances diagnostiques du BNP et du NT-proBNP dans l'insuffisance cardiaque, rares sont celles qui ont comparé les valeurs pronostiques. Parmi celles-ci, figure une analyse post-hoc de la biobanque de l'étude Valsartan in Heart Failure Trial (ValHeFT) qui a conclu à une faible supériorité du NT-proBNP par rapport au BNP (150). Dans cette étude, les SA sont sous-représentées et le ratio d'activation n'a pas été utilisé pour neutraliser l'effet de l'âge et du sexe. En présence d'une SA, la tension pariétale est plus élevée (Figure 32) qu'en présence d'une dysfonction VG systolique isolée, ce qui aboutit à une activation plus intense du gène proBNP. Ceci est attesté par les taux plusieurs fois plus élevés de BNP et NT-proBNP dans notre étude en comparaison à l'essai ValHeFT. Il est possible que cet effet ait amplifié la

différence entre les deux biomarqueurs, ce qui explique que la supériorité du NT-proBNP soit plus nette dans notre étude.

Seule une étude par Clavel et al a évalué la valeur pronostique du BNP-ratio dans la SA et qui a révélé sa grande valeur prédictive pour la mortalité, la survenue de symptômes et les hospitalisations (72), ce qui n'est pas forcément en contradiction avec notre étude. Nous avons bien observé que le BNP-ratio > 7.4 corréle avec la mortalité (RR=2.14 [1.00-4.58]) mais seulement avec une tendance à la signification statistique ( $p=0.051$ ). Ceci s'explique par le fait que notre étude dispose d'une puissance statistique infraliminaire pour étudier le BNP-ratio. Ce manque de puissance n'a pourtant pas affecté le NT-proBNP-ratio dont la corrélation avec la mortalité était non seulement puissante (RR=1.39 [1.11-1.74], par unité incrémentale de Ln-NT-proBNP-ratio) mais aussi statistiquement très significative ( $p=0.004$ ). Ceci souligne encore une fois la supériorité du NT-proBNP-ratio. Enfin, Clavel et al ont exclu les SA-BD et ont trouvé qu'un BNP-ratio>1 était suffisant pour entraîner une surmortalité (72). De façon similaire à ValHeFT, le stress pariétal est plus élevé dans la SA-BD que dans la SA à FEVG préservée. Aussi, notre étude permet de souligner que dans la SA-BD des valeurs très élevées de BNP-ratio (médiane 9,4 et 25-75<sup>ème</sup> percentile [4,2-17,2] dans notre étude) et NT-proBNP-ratio (médiane 24,4 et 25-75<sup>ème</sup> percentile = [10,8-47,1] dans notre étude) ne sont pas surprenantes et ont des significations cliniques différentes par rapport aux populations avec SA à FEVG préservée.

## LIMITATIONS

Dans cette étude observationnelle, les biais de confusion ne peuvent être exclus bien que nous ayons tenté d'y remédier par l'ajustement multivarié. Cependant, les biais potentiels laissent peu de doute sur l'efficacité pronostique du NT-proBNP-ratio qui a été stable quelle que soit la méthode statistique utilisée (analyse ROC, analyse de survie uni et multivariée, likelihood ratio-test et NRI).

Bien que le devis de cette étude soit prospectif, l'objectif de comparaison entre BNP-ratio et NT-proBNP-ratio n'était pas pré-spécifié. Ceci explique pourquoi seuls 108 patients avaient à la fois le BNP et le NTproBNP mesurés à l'inclusion. Ceci a limité nos capacités à étudier la valeur pronostique du BNP puisque la cohorte BNP comptait 147 patients seulement. Il est fort probable qu'avec plus de puissance statistique, le BNP-ratio aurait été indépendamment corrélé à la mortalité. Cependant, contrairement au BNP, le NT-proBNP n'était pas vulnérable au risque de deuxième espèce, même dans la modeste cohorte head-to-head. Aussi, nous pouvons conclure avec confiance que le NT-proBNP est supérieur au BNP et qu'il doit lui être préféré à l'échelle du patient.

Pour calculer le ratio d'activation clinique, nous avons utilisé les valeurs maximales prédites pour l'âge et le sexe qui ont été élaborées pour un kit de dosage précis, tandis que nos dosages des deux biomarqueurs ont été faits par le kit commercialement disponible aux centres participants. Ceci a pu introduire un biais d'information lié à la variabilité inter-assay et affecter notre capacité à assurer que les ratios permettent de normaliser par rapport aux variations naturelles liées au sexe et à l'âge. Cependant, l'ajustement en ratio semble avoir bien fonctionné pour l'âge puisque celui-ci n'était plus corrélé aux ratios des deux biomarqueurs (Tableaux S3). En revanche, il semble que le sexe ne soit pas neutralisé par notre normalisation puisque les femmes corrélaient négativement avec les deux ratios. Ceci étant la corrélation avec le sexe féminin, bien que significative ( $p < 0,001$ ) était trop faible (coefficient *rho* de Spearman à -0,267 et -0,210 respectivement pour les ratios de BNP et NT-proBNP) pour influencer la validité de nos résultats.

## CONCLUSION

Cette étude prospective de patients atteints de sténose aortique modérée à sévère avec FEVG < 50% permet d'établir, pour la première fois, que le NT-proBNP-ratio est indépendamment et puissamment corrélé à la mortalité totale. Ses performances prédictives sont supérieures à celles du BNP-ratio, il devrait donc lui être préféré en pratique clinique pour la gestion des patients. Nous démontrons également que l'utilisation du NT-proBNP-ratio pour grader la sévérité de l'atteinte ventriculaire est aussi importante que la détermination de la sévérité de la SA: 1) parmi les patients avec NT-proBNP-ratio > 11 témoignant d'un stress myocardique pariétal élevé, le pronostic était mauvais sous traitement conservateur et le RVA a été indépendamment corrélé à une réduction de 48% de la mortalité; 2) les patients sous traitement conservateur avec NT-proBNP-ratio < 11 avaient un excellent pronostic à court terme et ce indépendamment de la sévérité de la SA. Finalement, le NT-proBNP-ratio serait un excellent outil de stratification du risque et devrait être recommandé pour guider la décision de RVA. D'autres études sont nécessaires pour définir la place du NT-proBNP-ratio pour optimiser le choix du type de RVA en partant de l'hypothèse que le RVA transcathéter pourrait être supérieur au chirurgical.



## RÉFÉRENCES

1. Monin JL, Quere JP, Monchi M et al. Low-gradient aortic stenosis: operative risk stratification and predictors for long-term outcome: a multicenter study using dobutamine stress hemodynamics. *Circulation* 2003;108:319-324.
2. de Kerchove L, Jashari R, Boodhwani M et al. Surgical anatomy of the aortic root: implication for valve-sparing reimplantation and aortic valve annuloplasty. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015;149:425-33.
3. Schoen FJ. Evolving concepts of cardiac valve dynamics: the continuum of development, functional structure, pathobiology, and tissue engineering. *Circulation* 2008;118:1864-1880.
4. Stephens EH, Kearney DL, Grande-Allen KJ. Insight into pathologic abnormalities in congenital semilunar valve disease based on advances in understanding normal valve microstructure and extracellular matrix. *Cardiovasc Pathol* 2012;21:46-58.
5. Chough C, Wittaker AV, Shaver JA, Leonard JJ. PR interval (PRI): A prime determinant of the amplitude of the first heart sound in the anesthetized dog. *Null* 1968;16:225.
6. Rajamannan NM, Evans FJ, Aikawa E et al. 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;124:1783-1791.
7. Lindman BR, Clavel MA, Mathieu P et al. Calcific aortic stenosis. *Nat Rev Dis Primers* 2016;2:16006.
8. Steiner I, Kasparova P, Kohout A, Dominik J. Bone formation in cardiac valves: a histopathological study of 128 cases. *Virchows Arch* 2007;450:653-657.
9. Stewart BF, Siscovick D, Lind BK et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. *Cardiovascular Health Study. J Am Coll Cardiol* 1997;29:630-634.
10. Katz R, Wong ND, Kronmal R et al. Features of the metabolic syndrome and diabetes mellitus as predictors of aortic valve calcification in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Circulation* 2006;113:2113-2119.
11. Sliwa K, Carrington M, Mayosi BM, Zigiriadis E, Mvungi R, Stewart S. Incidence and characteristics of newly diagnosed rheumatic heart disease in urban African adults: insights from the heart of Soweto study. *Eur Heart J* 2010;31:719-727.
12. Michelena HI, Prakash SK, Della Corte A et al. Bicuspid aortic valve: Identifying knowledge gaps and rising to the challenge from the international bicuspid aortic valve consortium (BAVCon). *Circulation* 2014;129:2691-2704.
13. Roberts WC, Ko JM, Hamilton C. Comparison of valve structure, valve weight, and severity of the valve obstruction in 1849 patients having isolated aortic valve replacement for aortic valve stenosis (with or without associated aortic regurgitation) studied at 3 different medical centers in 2 different time periods. *Circulation* 2005;112:3919-3929.
14. Sievers HH, Schmidtke C. A classification system for the bicuspid aortic valve from 304 surgical specimens. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;133:1226-1233.
15. Cripe L, Andelfinger G, Martin LJ, Shoener K, Benson DW. Bicuspid aortic valve is heritable. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:138-143.
16. Garg V, Muth AN, Ransom JF et al. Mutations in NOTCH1 cause aortic valve disease. *Nature* 2005;437:270-274.
17. Shi LM, Tao JW, Qiu XB et al. GATA5 loss-of-function mutations associated with congenital bicuspid aortic valve. *Int J Mol Med* 2014;33:1219-1226.
18. Lin X, Liu X, Wang L et al. Targeted next-generation sequencing identified ADAMTS5 as novel genetic substrate in patients with bicuspid aortic valve. *Int J Cardiol* 2018;252:150-155.
19. Thanassoulis G, Campbell CY, Owens DS et al. Genetic associations with valvular calcification and aortic stenosis. *N Engl J Med* 2013;368:503-512.

20. Theriault S, Gaudreault N, Lamontagne M et al. A transcriptome-wide association study identifies PALMD as a susceptibility gene for calcific aortic valve stenosis. *Nat Commun* 2018;9:988.
21. Cosmi JE, Kort S, Tunick PA et al. The risk of the development of aortic stenosis in patients with "benign" aortic valve thickening. *Arch Intern Med* 2002;162:2345-2347.
22. Coffey S, Cox B, Williams MJ. The prevalence, incidence, progression, and risks of aortic valve sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2852-2861.
23. Capoulade R, Clavel MA, Dumesnil JG et al. Impact of metabolic syndrome on progression of aortic stenosis: Influence of age and statin therapy. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:216-223.
24. Capoulade R, Chan KL, Yeang C et al. Oxidized phospholipids, lipoprotein(a), and progression of calcific aortic valve stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:1236-1246.
25. Capoulade R, Mahmut A, Tastet L et al. Impact of plasma Lp-PLA2 activity on the progression of aortic stenosis: the PROGRESSA study. *J Am Coll Cardiol Img* 2015;8:26-33.
26. Capoulade R, Côté N, Mathieu P et al. Circulating levels of matrix gla protein and progression of aortic stenosis: A substudy of the aortic stenosis progression observation: Measuring effects of rosuvastatin (ASTRONOMER) trial. *Can J Cardiol* 2014;30:1088-1095.
27. Capoulade R, Teoh JG, Bartko PE et al. Relationship Between Proximal Aorta Morphology and Progression Rate of Aortic Stenosis. *J Am Soc Echocardiogr* 2018;31:561-569 e1.
28. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet* 2006;368:1005-1011.
29. Andell P, Li X, Martinsson A et al. Epidemiology of valvular heart disease in a Swedish nationwide hospital-based register study. *Heart* 2017;103:1696-1703.
30. Iung B, Baron G, Tornos P, Gohlke-Barwolf C, Butchart EG, Vahanian A. Valvular heart disease in the community: a European experience. *Curr Probl Cardiol* 2007;32:609-661.
31. Coffey S, Cairns BJ, Iung B. The modern epidemiology of heart valve disease. *Heart (British Cardiac Society)* 2016;102:75-85.
32. Grossman W, Jones D, McLaurin LP. Wall stress and patterns of hypertrophy in the human left ventricle. *J Clin Invest* 1975;56:56-64.
33. Gaasch WH, Zile MR. Left ventricular structural remodeling in health and disease: with special emphasis on volume, mass, and geometry. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1733-1740.
34. Gunther S, Grossman W. Determinants of ventricular function in pressure-overload hypertrophy in man. *Circulation* 1979;59:679-688.
35. Koide M, Nagatsu M, Zile MR et al. Premorbid determinants of left ventricular dysfunction in a novel model of gradually induced pressure overload in the adult canine. *Circulation* 1997;95:1601-10.
36. Katz AM. Ernest Henry Starling, his predecessors, and the "Law of the Heart". *Circulation* 2002;106:2986-92.
37. Ito S, Miranda WR, Nkomo VT et al. Reduced Left Ventricular Ejection Fraction in Patients With Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:1313-1321.
38. Otto CM. Aortic stenosis. Clinical evaluation and optimal timing of surgery. *Cardiol Clin* 1998;16:353-73, vii.
39. Ross JJJ, Braunwald E. Aortic stenosis. *Circulation* 1968;37:V61-V67.
40. Kelly TA, Rothbart RM, Morgan Cooper C, Laiser DL, Smucker ML, Gibson RS. Comparison of outcome of asymptomatic to symptomatic patients older than 20 years of age with valvular aortic stenosis. *Am J Cardiol* 1988;61:123-130.
41. Turina J, Hess O, Sepulcri F, Krayenbuehl HP. Spontaneous course of aortic valve disease. *Eur Heart J* 1987;8:471-483.
42. Gorlin R, Haynes FW. Physiologic method for calculation of cross-sectional area of the mitral valve. *J Clin Invest* 1950;29:817.
43. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: The Task Force for the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2017.

44. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:e57-185.
45. Otto CM, Pearlman AS, Comess KA, Reamer RP, Janko CL, Huntsman LL. Determination of the stenotic aortic valve area in adults using Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1986;7:509-517.
46. Oh JK, Taliencio CP, Holmes DR et al. Prediction of the severity of aortic stenosis by Doppler aortic valve area determination: Prospective Doppler-catheterization correlation in 100 patients. *Journal of the American College of Cardiology* 1988;11:1227-1234.
47. Oh JK, Taliencio CP, Holmes DRJ et al. Prediction of the severity of aortic stenosis by Doppler aortic valve area determination: Prospective Doppler-catheterization correlation in 100 patients. *J Am Coll Cardiol* 1988;11:1227-1234.
48. Otto CM, Pearlman AS, Gardner CL et al. Experimental validation of Doppler echocardiographic measurement of volume flow through the stenotic aortic valve. *Circulation* 1988;78:435-441.
49. Otto CM, Pearlman AS, Gardner CJ, Kraft CD, Fujioka MC. Simplification of the Doppler continuity equation for calculating stenotic aortic valve area. *J Am Soc Echocardiogr* 1988;1:155-157.
50. Malouf J, Le TT, Pellikka P et al. Aortic valve stenosis in community medical practice: Determinants of outcome and implications for aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;144:1421-1427.
51. Clavel MA, Malouf J, Messika-Zeitoun D, Araoz PA, Michelena HI, Enriquez-Sarano M. Aortic valve area calculation in aortic stenosis by CT and doppler echocardiography. *JACC Cardiovasc Imaging* 2015;8:248-257.
52. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American heart association task force on practice guidelines. *Circulation* 2014;129:e521-e643.
53. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J et al. Recommendations on the Echocardiographic Assessment of Aortic Valve Stenosis: A Focused Update from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2017;30:372-392.
54. Currie PJ, Seward JB, Reeder GS et al. Continuous-wave Doppler echocardiographic assessment of severity of calcific aortic stenosis: a simultaneous Doppler-catheter correlative study in 100 adult patients. *Circulation* 1985;71:1162-9.
55. Gamaza-Chulian S, Camacho-Freire S, Toro-Cebada R, Giraldez-Valpuesta A, Benezet-Mazuecos J, Vargas-Machuca JC. Ratio of Acceleration Time to Ejection Time for Assessing Aortic Stenosis Severity. *Echocardiography* 2015;32:1754-61.
56. Minners J, Allgeier M, Gohlke-Baerwolf C, Kienzle RP, Neumann FJ, Jander N. Inconsistencies of echocardiographic criteria for the grading of aortic valve stenosis. *Eur Heart J* 2008;29:1043-1048.
57. Minners J, Allgeier M, Gohlke-Baerwolf C, Kienzle RP, Neumann FJ, Jander N. Inconsistent grading of aortic valve stenosis by current guidelines: haemodynamic studies in patients with apparently normal left ventricular function. *Heart* 2010;96:1463-1468.
58. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M, Jr., Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:827-832.
59. Clavel MA, Messika-Zeitoun D, Pibarot P et al. The complex nature of discordant severe calcified aortic valve disease grading: New insights from combined Doppler-echocardiographic and computed tomographic study. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:2329-2338.
60. Clavel MA, Pibarot P, Messika-Zeitoun D et al. Impact of aortic valve calcification, as measured by MDCT, on survival in patients with aortic stenosis: results of an international registry study. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:1202-1213.
61. Genereux P, Pibarot P, Redfors B et al. Staging classification of aortic stenosis based on the extent of cardiac damage. *Eur Heart J* 2017;38:3351-3358.
62. Devereux RB. Detection of left ventricular hypertrophy by M-mode echocardiography. Anatomic validation, standardization, and comparison to other methods. *Hypertension* 1987;9:II-19-II-26.
63. Shah AS, Chin CW, Vassiliou V et al. Left ventricular hypertrophy with strain and aortic stenosis. *Circulation* 2014;130:1607-1620.

64. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2016;29:277-314.
65. Dahl JS, Eleid MF, Michelena HI et al. Effect of left ventricular ejection fraction on postoperative outcome in patients with severe aortic stenosis undergoing aortic valve replacement. *Circ Cardiovasc Imaging* 2015;8.
66. Pibarot P, Dumesnil JG. Low-flow, low-gradient aortic stenosis with normal and depressed left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1845-1853.
67. Lancellotti P, Magne J, Donal E et al. Clinical outcome in asymptomatic severe aortic stenosis: insights from the new proposed aortic stenosis grading classification. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:235-43.
68. Le Ven F, Thébault C, Dahou A et al. Evolution and prognostic impact of low flow after transcatheter aortic valve replacement. *Heart* 2015;101:1196-1203.
69. Ng ACT, Prihadi EA, Antoni ML et al. Left ventricular global longitudinal strain is predictive of all-cause mortality independent of aortic stenosis severity and ejection fraction. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017.
70. Dweck MR, Joshi S, Murigu T et al. Left ventricular remodeling and hypertrophy in patients with aortic stenosis: insights from cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson* 2012;14:50.
71. Dweck MR, Joshi S, Murigu T et al. Midwall fibrosis is an independent predictor of mortality in patients with aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1271-1279.
72. Clavel MA, Malouf J, Michelena HI et al. B-type natriuretic peptide clinical activation in aortic stenosis: Impact on long-term survival. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2016-2025.
73. Zoghbi WA, Adams D, Bonow RO et al. Recommendations for Noninvasive Evaluation of Native Valvular Regurgitation: A Report from the American Society of Echocardiography Developed in Collaboration with the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Am Soc Echocardiogr* 2017;30:303-371.
74. Vincentelli A, Susen S, Le Tourneau T et al. Acquired von Willebrand syndrome in aortic stenosis. *N Engl J Med* 2003;349:343-349.
75. Chopard R, Teiger E, Meneveau N et al. Baseline Characteristics and Prognostic Implications of Pre-Existing and New-Onset Atrial Fibrillation After Transcatheter Aortic Valve Implantation: Results From the FRANCE-2 Registry. *JACC Cardiovasc Interv* 2015;8:1346-55.
76. Macle L, Cairns J, Leblanc K et al. 2016 Focused Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation. *Can J Cardiol* 2016;32:1170-1185.
77. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:685-713.
78. Haddad F, Denault AY, Couture P et al. Right ventricular myocardial performance index predicts perioperative mortality or circulatory failure in high-risk valvular surgery. *J Am Soc Echocardiogr* 2007;20:1065-1072.
79. Harken DE, Taylor WJ, Lefemine AA et al. Aortic valve replacement with a caged ball valve. *Am J Cardiol* 1962;9:292-9.
80. STS. Adult Cardiac Surgery Database Executive Summary 10 years. 2017 Harvest 3, 2017.
81. Pibarot P, Dumesnil JG. Prosthetic heart valves: selection of the optimal prosthesis and long-term management. *Circulation* 2009;119:1034-48.
82. Pibarot P, Dumesnil JG. Prosthetic heart valves: Selection of the optimal prosthesis and long-term management. *Circulation* 2009;119:1034-1048.
83. Walker AR, Phillips DJ, Powers JE. Evaluating Doppler devices using a moving string test target. *J Clin Ultrasound* 1982;10:25-30.
84. Nashef SA, Roques F, Sharples LD et al. EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;41:734-44; discussion 744-5.

85. 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 J Cardiothorac Surg* 2012;42:S45-S60.
86. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO et al. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:252-289.
87. Annabi M-S, Salaun E, Cosyns B, Lancellotti P, Pibarot P. Multimodality Imaging Assessment of Prosthetic Aortic Valve. In: Fattouch K, Lancellotti P, Vannan MA, Speziale G, editors. *Advances in Treatments for Aortic Valve and Root Diseases*. Cham: Springer International Publishing, 2018:95-123.
88. Iung B, Cachier A, Baron G et al. Decision-making in elderly patients with severe aortic stenosis: why are so many denied surgery? *Eur Heart J* 2005;26:2714-2720.
89. Bouma BJ, Van den Brink RBA, Van der Meulen JHP et al. To operate or not on elderly patients with aortic stenosis: the decision and its consequences. *Heart* 1999;82:143-148.
90. Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A et al. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation* 2002;106:3006-3008.
91. Leon MB, Smith CR, Mack M et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med* 2010;363:1597-1607.
92. Leon M, investigators atPt. A randomized evaluation of the SAPIEN XT transcatheter valve system in patients with aortic stenosis who are not candidates for surgery: PARTNER-II inoperable cohort. *J Am Coll Cardiol* 2013.
93. Smith CR, Leon MB, Mack MJ et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med* 2011;364:2187-2198.
94. Leon MB, Smith CR, Mack MJ et al. Transcatheter or surgical aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. *N Engl J Med* 2016;374:1609-20.
95. Reinohl J, Kaier K, Reinecke H et al. Effect of availability of transcatheter aortic-valve replacement on clinical practice. *N Engl J Med* 2015;373:2438-47.
96. Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ et al. Surgical or Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med* 2017;376:1321-1331.
97. Athappan G, Patvardhan E, Tuzcu EM et al. Incidence, predictors, and outcomes of aortic regurgitation after transcatheter aortic valve replacement: meta-analysis and systematic review of literature. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:1585-1595.
98. Auffret V, Puri R, Urena M et al. Conduction Disturbances After Transcatheter Aortic Valve Replacement: Current Status and Future Perspectives. *Circulation* 2017;136:1049-1069.
99. Généreux P, Webb JG, Svensson LG et al. Vascular complications after transcatheter aortic valve replacement: insights from the PARTNER (Placement of AoRTic TraNscathetER Valve) trial. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1043-1052.
100. Toggweiler S, Gurvitch R, Leipsic J et al. Percutaneous aortic valve replacement: vascular outcomes with a fully percutaneous procedure. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:113-8.
101. Barbanti M, Yang TH, Rodés CJ et al. Anatomical and procedural features associated with aortic root rupture during balloon-expandable transcatheter aortic valve replacement. *Circulation* 2013;128:244-253.
102. Carabello BA, Green LH, Grossman W, Cohn LH, Koster JK, Collins JJ, Jr. Hemodynamic determinants of prognosis of aortic valve replacement in critical aortic stenosis and advanced congestive heart failure. *Circulation* 1980;62:42-48.
103. Clavel MA, Magne J, Pibarot P. Low-gradient aortic stenosis. *Eur Heart J* 2016;37:2645-57.
104. Herrmann HC, Pibarot P, Hueter I et al. Predictors of mortality and outcomes of therapy in low flow severe aortic stenosis: A PARTNER trial analysis. *Circulation* 2013;127:2316-2326.
105. Clavel MA, Berthelot-Richer M, F. LV et al. Impact of classic and paradoxical low flow on survival after aortic valve replacement for severe aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:645-653.

106. Huber D, Grimm J, Koch R, Kraysenbuehl HP. Determinants of ejection performance in aortic stenosis. *Circulation* 1981;64:126-34.
107. Lancellotti P, Magne J, Donal E et al. Clinical outcome in asymptomatic severe aortic stenosis. Insights from the new proposed aortic stenosis grading classification. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:235-243.
108. Pibarot P, Dumesnil JG. Improving assessment of aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:169-180.
109. Hachicha Z, Dumesnil JG, Bogaty P, Pibarot P. Paradoxical low flow, low gradient severe aortic stenosis despite preserved ejection fraction is associated with higher afterload and reduced survival. *Circulation* 2007;115:2856-2864.
110. Connolly HM, Oh JK, Schaff HV et al. Severe aortic stenosis with low transvalvular gradient and severe left ventricular dysfunction. Result of aortic valve replacement in 52 patients. *Circulation* 2000;101:1940-1946.
111. Quere JP, Monin JL, Levy F et al. Influence of preoperative left ventricular contractile reserve on postoperative ejection fraction in low-gradient aortic stenosis. *Circulation* 2006;113:1738-1744.
112. Le Ven F, Freeman M, Webb J et al. Impact of low flow on the outcome of high risk patients undergoing transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:782-788.
113. Fougères É, Tribouilloy C, Monchi M et al. Outcomes of pseudo-severe aortic stenosis under conservative treatment. *Eur Heart J* 2012;33:2426-2433.
114. Clavel MA, Fuchs C, Burwash IG et al. Predictors of outcomes in low-flow, low-gradient aortic stenosis: results of the multicenter TOPAS Study. *Circulation* 2008;118:S234-S242.
115. Bergler-Klein J, Mundigler G, Pibarot P et al. B-type natriuretic peptide in low-flow, low-gradient aortic stenosis: relationship to hemodynamics and clinical outcome. *Circulation* 2007;115:2848-2855.
116. deFilippi CR, Willett DL, Brickner E et al. Usefulness of dobutamine echocardiography in distinguishing severe from nonsevere valvular aortic stenosis in patients with depressed left ventricular function and low transvalvular gradients. *Am J Cardiol* 1995;75:191-194.
117. Blais C, Burwash IG, Mundigler G et al. Projected valve area at normal flow rate improves the assessment of stenosis severity in patients with low flow, low-gradient aortic stenosis: The multicenter TOPAS (Truly or Pseudo Severe Aortic Stenosis) study. *Circulation* 2006;113:711-721.
118. Clavel MA, Burwash IG, Mundigler G et al. 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;23:380-386.
119. Annabi MS, Touboul E, Dahou A et al. Dobutamine Stress Echocardiography for Management of Low-Flow, Low-Gradient Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:475-485.
120. Nishimura RA, Grantham JA, Connolly HM, Schaff HV, Higano ST, Holmes DR, Jr. Low-output, low-gradient aortic stenosis in patients with depressed left ventricular systolic function: the clinical utility of the dobutamine challenge in the catheterization laboratory. *Circulation* 2002;106:809-813.
121. Kusunose K, Yamada H, Nishio S et al. Preload Stress Echocardiography Predicts Outcomes in Patients With Preserved Ejection Fraction and Low-Gradient Aortic Stenosis. *Circ Cardiovasc Imaging* 2017;10.
122. Tribouilloy C, Levy F, Rusinaru D et al. Outcome after aortic valve replacement for low-flow/low-gradient aortic stenosis without contractile reserve on dobutamine stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1865-1873.
123. Ribeiro HB, Lerakis S, Gilard M et al. Transcatheter Aortic Valve Replacement in Patients With Low-Flow, Low-Gradient Aortic Stenosis: The TOPAS-TAVI Registry. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:1297-1308.
124. Dahou A, Bartko PE, Capoulade R et al. Usefulness of global left ventricular longitudinal strain for risk stratification in low ejection fraction, low-gradient aortic stenosis: results from the multicenter True or Pseudo-Severe Aortic Stenosis study. *Circ Cardiovasc Imaging* 2015;8:e002117.
125. Barone-Rochette G, Pierard S, de Meester de Ravenstein C et al. Prognostic significance of LGE by CMR in aortic stenosis patients undergoing valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:144-154.
126. Daniels LB, Maisel AS. Natriuretic peptides. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2357-68.

127. Yoshimura M, Yasue H, Morita E et al. Hemodynamic, renal, and hormonal responses to brain natriuretic peptide infusion in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1991;84:1581-8.
128. Hosoda K, Nakao K, Mukoyama M et al. Expression of brain natriuretic peptide gene in human heart. Production in the ventricle. *Hypertension* 1991;17:1152-5.
129. Kim HN, Januzzi JL, Jr. Natriuretic peptide testing in heart failure. *Circulation* 2011;123:2015-9.
130. Palmer SC, Yandle TG, Nicholls MG, Frampton CM, Richards AM. Regional clearance of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide from human plasma. *Eur J Heart Fail* 2009;11:832-9.
131. Pemberton CJ, Johnson ML, Yandle TG, Espiner EA. Deconvolution analysis of cardiac natriuretic peptides during acute volume overload. *Hypertension* 2000;36:355-9.
132. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *The New England journal of medicine* 2002;347:161-7.
133. Januzzi JL, Jr., Camargo CA, Anwaruddin S et al. The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *Am J Cardiol* 2005;95:948-54.
134. Steinhart B, Thorpe KE, Bayoumi AM, Moe G, Januzzi JL, Jr., Mazer CD. Improving the diagnosis of acute heart failure using a validated prediction model. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1515-21.
135. Sachdeva A, Horwich TB, Fonarow GC. Comparison of usefulness of each of five predictors of mortality and urgent transplantation in patients with advanced heart failure. *Am J Cardiol* 2010;106:830-5.
136. Januzzi JL, Jr., Sakhuja R, O'Donoghue M et al. Utility of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide testing for prediction of 1-year mortality in patients with dyspnea treated in the emergency department. *Arch Intern Med* 2006;166:315-20.
137. Parikh V, Kim C, Siegel RJ, Arsanjani R, Rader F. Natriuretic peptides for risk stratification of patients with valvular aortic stenosis. *Circ Heart Fail* 2015;8:373-80.
138. Rajani R, Rimington H, Chambers J. B-type natriuretic peptide and tissue doppler for predicting symptoms on treadmill exercise in apparently asymptomatic aortic stenosis. *J Heart Valve Dis* 2009;18:565-571.
139. Weber M, Hausen M, Arnold R et al. Prognostic value of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide for conservatively and surgically treated patients with aortic valve stenosis. *Heart* 2006;92:1639-1644.
140. Weber M, Arnold R, Rau M et al. Relation of N-terminal pro B-type natriuretic peptide to progression of aortic valve disease. *Eur Heart J* 2005;26:1023-30.
141. Bergler-Klein J, Klaat U, Heger M et al. Natriuretic Peptides Predict Symptom-Free Survival and Postoperative Outcome in Severe Aortic Stenosis. *Circulation* 2004;109:2302-2308.
142. Clavel MA, Malouf J, Michelena HI et al. B-type natriuretic peptide clinical activation in aortic stenosis: impact on long-term survival. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2016-25.
143. Cimadevilla C, Cuffe C, Hekimian G et al. Prognostic value of B-type natriuretic peptide in elderly patients with aortic valve stenosis: the COFRASA-GENERAC study. *Heart* 2013;99:461-467.
144. Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A et al. European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 1: aortic and pulmonary regurgitation (native valve disease). *Eur J Echocardiogr* 2010;11:223-244.
145. Lancellotti P, Moura L, Pierard LA et al. European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 2: mitral and tricuspid regurgitation (native valve disease). *Eur J Echocardiogr* 2010;11:307-332.
146. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J et al. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22:1-23.
147. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the american society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28:1-39.
148. Clavel MA, Côté N, Mathieu P et al. Paradoxical low-flow, low-gradient aortic stenosis despite preserved left ventricular ejection fraction: New insights from weights of operatively excised aortic valves. *Eur Heart J* 2014;35:2655-2662.
149. Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology* 1982;143:29-36.

150. Masson S, Latini R, Anand IS et al. Direct comparison of B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in a large population of patients with chronic and symptomatic heart failure: the Valsartan Heart Failure (Val-HeFT) data. *Clin Chem* 2006;52:1528-38.
151. Tsutamoto T, Sakai H, Nishiyama K et al. Direct comparison of transcardiac increase in brain natriuretic peptide (BNP) and N-terminal proBNP and prognosis in patients with chronic heart failure. *Circ J* 2007;71:1873-8.
152. Clavel MA, Webb JG, Pibarot P et al. Comparison of the hemodynamic performance of percutaneous and surgical bioprostheses for the treatment of severe aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1883-1891.
153. Pibarot P, Gertz Z, Herrmann H et al. OUTCOMES OF THE DIFFERENT FLOW/GRADIENT PATTERNS OF AORTIC STENOSIS AFTER AORTIC VALVE REPLACEMENT: INSIGHTS FROM PARTNER 2A TRIAL, 2017.
154. Wood PW, Choy JB, Nanda NC, Becher H. Left ventricular ejection fraction and volumes: it depends on the imaging method. *Echocardiography* 2014;31:87-100.