

Université de Montréal

DÉTERMINATION DE L' AIRE EFFICACE DE L' ORIFICE
STÉNOsé DANS LE DIAGNOSTIC
DE LA STÉNOSE SUBAORTIQUE CHEZ LE CHIEN

par

MARIE-CLAUDE BÉLANGER

Département de sciences cliniques
Faculté de médecine vétérinaire

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures
en vue de l' obtention du grade
Maître ès sciences (M.Sc.)
en sciences vétérinaires
option sciences cliniques

Mars 2001

© Marie-Claude Bélanger, 2001



SF
607
2154
2001
N.008

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé

DÉTERMINATION DE L' AIRE EFFICACE DE L' ORIFICE
STÉNOsé DANS LE DIAGNOSTIC
DE LA STÉNOSE SUBAORTIQUE CHEZ LE CHIEN

présenté par

MARIE-CLAUDE BÉLANGER

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes

Luc Breton, président du jury
Rocky DiFruscia, directeur de recherche
Philippe Pibarot, co-directeur de recherche
Bertrand Lussier, membre du Jury

Mémoire accepté le

SOMMAIRE

Nous avons évalué l'utilité clinique de l'aire efficace de l'orifice sténosé (AEOS) déterminée par échocardiographie, dans le diagnostic de la sténose subaortique (SSA) chez le chien. Des examens échocardiographiques en modes bi-dimensionnel, mode-M et Doppler, ont été effectués chez 22 chiots normaux, 22 chiens adultes normaux et 16 chiens atteints de SSA. L'aire efficace de l'orifice sténosé fut calculée au moyen de l'équation de continuité, en utilisant le volume d'éjection mesuré au niveau de la chambre de chasse du ventricule droit. L'AEOS était significativement ($p < 0,001$) plus petite chez les chiens atteints de SSA ($0,76 \pm 0,45 \text{ cm}^2$) et les chiots normaux ($1,58 \pm 1,00 \text{ cm}^2$) comparativement aux adultes normaux ($2,34 \pm 0,78 \text{ cm}^2$). Cependant, lorsque l'AEOS fut indexée à la surface corporelle, seuls les chiens atteints de SSA avaient une AEOS significativement inférieure ($0,89 \pm 0,48 \text{ cm}^2/\text{m}^2$) aux chiens normaux, soit les chiots ($2,42 \pm 0,85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$) et les adultes normaux ($2,22 \pm 0,76 \text{ cm}^2/\text{m}^2$). Les chiens normaux (adultes et chiots) présentaient une AEOS indexée $\geq 1,25 \text{ cm}^2/\text{m}^2$. Parmi tous les paramètres démographiques et échocardiographiques mesurés dans cette étude, seule l'AEOS indexée était significativement ($p = 0,03$) associée à la présence de signes cliniques, i.e. syncope, faiblesse cardiogénique et/ou arythmies ventriculaires. Cette étude démontre l'utilité et la faisabilité de la détermination de l'AEOS mesurée par écho-Doppler, dans le diagnostic de la SSA chez le chien.

TABLE DES MATIÈRES

Sommaire.....	iii
Table des matières.....	iv
Liste des tableaux.....	vi
Liste des figures.....	vii
Liste des sigles et abréviations.....	viii
Dédicaces.....	xi
Remerciements.....	xii
<u>CHAPITRE PREMIER - REVUE DE LITTÉRATURE</u>	1
1. Introduction	2
2. La sténose subaortique chez le chien : Définition	3
2.1. Prévalence de la sténose subaortique.....	4
2.2. Embryologie et génétique.....	6
2.3. Anatomie et pathologie de la sténose subaortique.....	7
2.3.1 Lésion statique.....	7
2.3.2 Lésion dynamique.....	10
2.4 Pathophysiologie.....	11
2.5 Diagnostic.....	16
2.5.1 Anamnèse.....	16
2.5.2 Examen physique.....	16
2.5.3 Électrocardiographie.....	17
2.5.4 Radiographies thoraciques.....	18
2.5.5 Échocardiographie.....	18
2.5.6 Cathétérisme cardiaque et angiographie.....	21
2.6 Pronostic.....	21
2.7 Traitement.....	22
3. Évaluation échocardiographique de la sévérité de la sténose aortique chez l'humain	22
3.1 Dynamique du flot sanguin dans la sténose aortique.....	23

3.2	Le gradient de pression.....	24
3.3	Détermination de l'aire efficace de l'orifice sténosé.....	27
3.3.1	Historique.....	27
3.3.2	Définition de l'aire efficace de l'orifice sténosé.....	27
3.3.3	L'équation de continuité.....	28
3.3.4	Normales d'aire efficace de l'orifice sténosé chez l'humain.....	29
3.3.5	Implications de l'aire efficace de l'orifice sténosé.....	29

CHAPITRE DEUXIÈME - ARTICLE.....31

Marie C. Bélanger, DMV ; Rocky DiFruscia, DMV ; Jean-Gilles Dumesnil MD, PHD ; Philippe Pibarot DMV, PHD : Usefulness of the effective orifice area in the assessment of subaortic stenosis in the dog.

Publication acceptée par le "Journal of Veterinary Internal Medicine" le 12 avril 2001.

Présentation de l'article.....	32
Abstract.....	34
Introduction.....	35
Methods.....	37
Results.....	41
Discussion.....	44
Conclusion.....	48
References.....	49

CHAPITRE TROISIÈME - DISCUSSION ET CONCLUSION.....62

1. Évaluation de l'aire efficace de l'orifice sténosé chez le chien.....	63
2. Détermination de la sévérité d'une sténose subaortique.....	64
3. Importance de l'indexation de l'aire efficace de l'orifice sténosé à la surface corporelle.....	67
4. Utilité de l'aire efficace de l'orifice sténosé dans la symptomatologie de la sténose subaortique.....	68
5. Critique du projet.....	69
6. Implications cliniques et perspectives futures.....	70
7. Conclusion.....	72

Bibliographie.....	73
---------------------------	-----------

LISTE DES TABLEAUX

Chapitre premier

Tableau I :	Risque relatif de sténose subaortique estimé par races....	5
Tableau II :	Classification de la sévérité d'une sténose subaortique selon le gradient de pression.....	19
Tableau III :	Classification de la sévérité de la sténose aortique chez l'humain.....	29

Chapitre deuxième

Table I:	Demographic characteristics of the normal adult dogs, normal puppies and dogs with subaortic stenosis.....	56
Table II.	Doppler echocardiographic data in normal adult dogs, normal puppies and dogs with subaortic stenosis.....	57
Table III.	Doppler echocardiographic data in dogs with subaortic stenosis with regards to the presence of clinical signs.....	58

LISTE DES FIGURES

Chapitre premier

Figure 1. Lésion statique de sténose subaortique.....	4
Figure 2. Lésion dynamique de sténose subaortique.....	4
Figure 3. Distribution temporelle des cas de sténose subaortique présentés à la FMV.....	5
Figure 4. Embryologie de la sténose subaortique.....	6
Figure 5. Pouls artériel systémique chez un humain normal et chez 3 humains atteints de sténose aortique.....	12
Figure 6. Pathophysiologie de la sténose subaortique.....	15
Figure 7. Courbe de survie de 86 chiens atteints de sténose subaortique.	21
Figure 8. Dynamique du flot systolique lors de sténose valvulaire aortique..	24
Figure 9. Différence entre le gradient de pression instantané enregistré au Doppler et le gradient de pression pic-à-pic mesuré au cathétérisme cardiaque.....	25

Chapitre deuxième

Figure 1. Correlation between trans-stenotic pressure gradients and effective orifice area in 16 dogs with subaortic stenosis, 22 normal adult dogs and 22 normal puppies.....	60
Figure 2. Correlation between trans-stenotic pressure gradients and effective orifice area indexed for body surface area in 16 dogs with subaortic stenosis, 22 normal adult dogs and 22 normal puppies.....	61

LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS

A :	Aire
A _{AO} :	Aire valvulaire aortique
AEOS :	Aire efficace de l'orifice sténosé
A _{LVOT} :	Aire de la chambre de chasse du ventricule gauche
A _{RVOT} :	Aire de la chambre de chasse du ventricule droit
ASE :	American Society of Echocardiography
BSA:	Body surface area
CMH:	Cardiomyopathie hypertrophique
CVP:	Contractions ventriculaires prématurées
D :	Diamètre
D _{RVOT} :	Diamètre de la chambre de chasse du ventricule droit
D _{LVOT} :	Diamètre de la chambre de chasse du ventricule gauche
EOA :	Effective orifice area
F:	Flot sanguin
f:	Volume de fluide passant par un orifice
FE:	Fraction d'éjection
FMV:	Faculté de médecine vétérinaire de l'Université de Montréal
ΔP :	Gradient de pression
IVST :	Interventricular septum thickness
k:	Constante de Gorlin

LV :	Left ventricle
LVID :	Left ventricular internal diameter
LVPWT:	Left ventricular posterior wall thickness
LVOT :	Left ventricular outflow tract
MSA:	Mouvement systolique antérieur
R :	Résistance
RVOT :	Right ventricular outflow tract
RWT:	Relative wall thickness
SAS:	Subaortic stenosis
SFA :	Séparation des festons aortiques
SSA:	Sténose subaortique
SV:	Stroke volume
SV _{LVOT} :	Stroke volume of the left ventricular outflow tract
SV _{RVOT} :	Stroke volume of the right ventricular outflow tract
v:	vélocité
V:	Volume
VE:	Volume d'éjection
VG:	Ventricule gauche
VE _{AO} :	Volume d'éjection aortique
VE _{LVOT} :	Volume d'éjection de la chambre de chasse du ventricule gauche
VTI :	Intégrale temps-vélocité/ Velocity-time integral

VTI _{AO} :	Velocity-time integral of the aortic jet
VTI _{LVOT} :	Velocity-time integral of the left ventricular outflow tract
VTI _{RVOT} :	Velocity-time integral of the right ventricular outflow tract

DÉDICACES

À toi maman, qui m'a enseigné la persévérance et le courage...

À mon père qui m'a toujours stimulé à aller plus loin...

À Paul qui a partagé mes joies et mes angoisses et qui a été d'une grande patience et compréhension, tout au long du DMV, de la résidence, des examens du "board "et finalement de la M.Sc.

REMERCIEMENTS

AU DOCTEUR ROCKY DIFRUSCIA, mon directeur de maîtrise et de DES, pour son esprit paternel et son aide précieuse en échocardiographie.

AU DOCTEUR PHILIPPE PIBAROT, mon co-directeur de maîtrise, pour son support, sa patience, ses qualités de motivateur et ses innombrables connaissances en la matière, m'ayant permis de mener ce projet à bon port.

À MES PARENTS, pour leur support et encouragement tout au long de ces longues études.

À CHRISTIANE, pour l'amitié profonde, le soutien acharné et les bonnes blagues...

AU FONDS DU CENTENAIRE de la Faculté de médecine vétérinaire de l'université de Montréal, pour le support financier.

À LA COMPAGNIE PFIZER, pour la bourse de recherche « excellence en recherche clinique 1998».

CHAPITRE PREMIER

REVUE DE LITTÉRATURE

1. INTRODUCTION

L'échocardiographie Doppler est utilisée en médecine vétérinaire, dans le diagnostic de sévérité de la sténose subaortique chez le chien. Le calcul du gradient de pression (ΔP) au moyen de l'écho-Doppler est la méthode actuellement utilisée afin de quantifier la sévérité d'une SSA canine. Cette méthode est toutefois influencée par les variations de débit cardiaque. En effet, toute situation causant une altération du débit cardiaque affectera le gradient de pression, conduisant ainsi à un diagnostic erroné.

Les problèmes imputés au ΔP sont également rencontrés en médecine humaine; c'est pourquoi on a introduit la notion d'aire efficace de l'orifice sténosé (AEOS) dans le diagnostic de la sténose aortique. La détermination de l'AEOS permet d'évaluer l'aire hémodynamique réelle du rétrécissement aortique et donc, d'estimer la sévérité d'une sténose sans que celle-ci ne soit influencée par la variation du débit cardiaque. L'AEOS se calcule chez l'humain, à partir du volume d'éjection (VE) déterminé dans la chambre de chasse du ventricule gauche (LVOT) et de l'intégrale temps-vélocité du flot aortique (VTI_{AO}) mesurée par écho-Doppler au niveau du jet transvalvulaire aortique: $AEOS = VE_{LVOT} / VTI_{AO}$.

La problématique rencontrée chez le chien lorsqu'on souhaite calculer l'AEOS, est que le rétrécissement lésionnel ne se retrouve non pas *dans* la valve (sténose aortique), mais bien *sous* celle-ci (sténose subaortique) dans 90% des cas. La méthode utilisée chez l'humain est applicable à l'espèce canine, mais après modification.

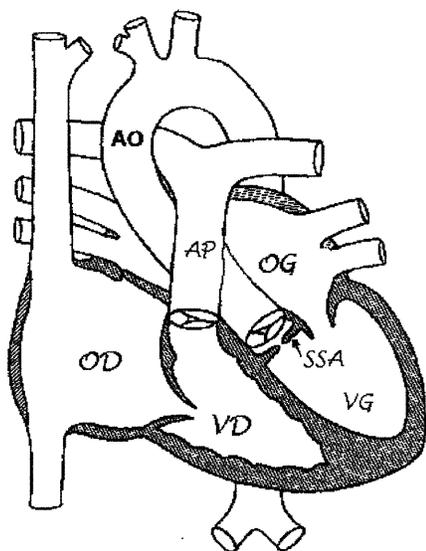
Les objectifs de cette étude sont d'appliquer le concept d'AEOS et de déterminer son utilité clinique dans l'évaluation de la sévérité de la SSA chez

le chien. Pour ce faire, nous avons d'abord déterminé et comparé l'AEOS chez des chiots normaux, des chiens adultes normaux et des chiens atteints de SSA. Par la suite, nous avons évalué la valeur prédictive de l'AEOS par rapport à la symptomatologie, chez des chiens atteints de SSA.

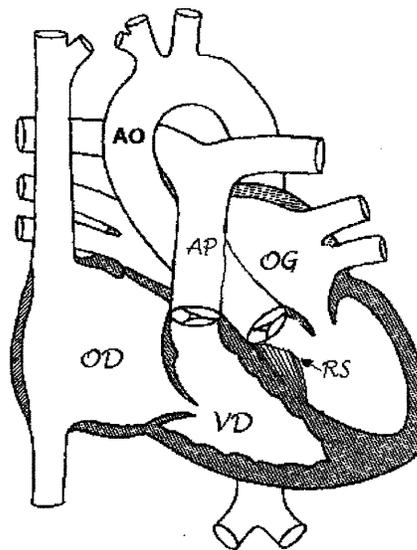
Nous proposons une nouvelle méthode diagnostique, permettant de déterminer l'AEOS chez le chien, en utilisant le volume d'éjection déterminé au niveau du ventricule droit plutôt que gauche. Nous souhaitons que la détermination de l'AEOS permette aux cardiologues vétérinaires, d'évaluer plus précisément la sévérité d'une SSA afin d'établir le traitement approprié et le juste pronostic.

2. LA STÉNOSE SUBAORTIQUE CHEZ LE CHIEN : Définition

La sténose subaortique est une anomalie cardiaque congénitale fréquente chez le chien¹. Cette lésion sténotique cause une réduction du diamètre de la chambre de chasse du ventricule gauche, entraînant une obstruction à l'éjection du flot sanguin systolique. La sténose peut être qualifiée d'obstruction statique ou dynamique. La forme statique est une lésion fixe et représente la forme la plus fréquente de SSA chez le chien.² Elle se traduit par un nodule, une bande fibreuse ou le plus souvent, un anneau fibreux situé sous la valve aortique (figure 1). La forme dynamique se caractérise par un renflement septal obstruant la chambre de chasse du ventricule gauche en systole (figure 2). Contrairement à la forme fixe, la SSA dynamique est labile, de sorte que la sévérité de l'obstruction change selon la chronotropie, l'inotropie et même à mesure que la systole progresse.^{3,4} On remarque dans de rares cas, la présence d'une sténose statique accompagnée d'une lésion septale dynamique⁵.

Figure 1. Lésion statique de SSA

Ao= aorte, VD=ventricule droit, VG= ventricule gauche, OD=oreillette droite, OG=oreillette gauche, AP=artère pulmonaire, SSA=sténose subaortique.

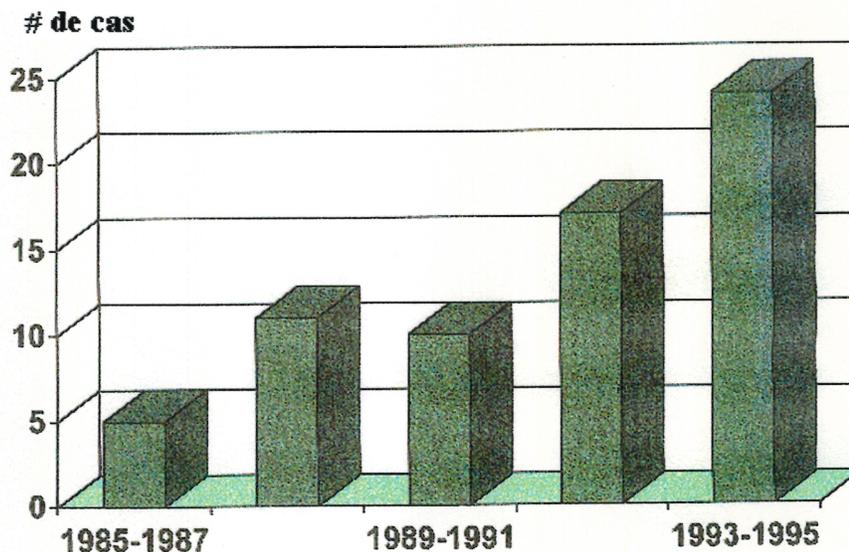
Figure 2. Lésion dynamique de SSA

RS=renflement septal

2.1. Prévalence de la SSA

La SSA serait la deuxième anomalie cardiaque congénitale la plus fréquente chez le chien.^{1,6-9} Dans une étude de prévalence menée dans les écoles vétérinaires nord-américaines entre 1987 et 1989, la SSA représentait 22% des lésions cardiaques congénitales du chien.⁷ Certains auteurs considèrent que la SSA est maintenant l'anomalie cardiaque congénitale la plus fréquente chez le chien.⁹ Nous avons répertorié 69 cas de SSA présentés à la Faculté de médecine vétérinaire de l'Université de Montréal (FMV) entre 1985 et 1995. La race la plus représentée était le Golden Retriever soit 25/69 (36%) cas. La figure 3 illustre la distribution temporelle des cas de SSA présentés à la FMV entre 1985 et 1995.

Figure 3. Distribution temporelle des cas de SSA présentés à la FMV



En Amérique du Nord, les races prédisposées à la SSA sont le Terre-Neuve, Golden retriever, Berger allemand, Boxer, Rottweiller, Bouvier des Flandres et le Bouvier bernois.^{4, 10-12} Le Tableau I illustre une étude de prévalence de race effectuée aux États-Unis, par Kienle et al. en 1994.¹²

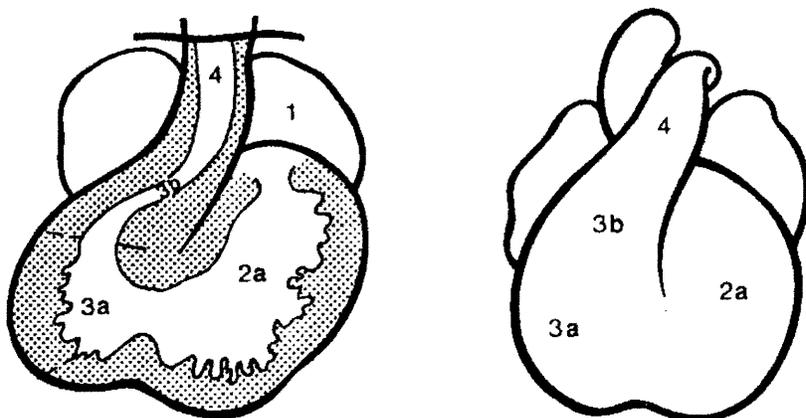
Tableau I. Risque relatif de SSA estimé par races

Race	Nombre	Risque relatif (%)	I. C. 95%	p
Terre-Neuve	38	88,1	59,7-130	< 0,001
Rottweiller	34	19,3	13,1-28,5	< 0,001
Boxer	18	8,6	5,1-14,2	< 0,001
Golden ret.	29	5,5	3,64-8,33	< 0,001
Berger all.	20	1,3	0,79-2,1	0,28

2.2. Embryologie et génétique

L'embryologie de la SSA est controversée car la lésion apparaît sous plusieurs formes, lesquelles ont probablement une origine propre à chacune d'entre elles. La chambre de chasse du ventricule gauche est formée pendant le développement du septum cono-troncal, du septum ventriculaire et du feston antérieur de la valve mitrale.¹³ Le développement anormal d'une de ces structures peut causer la formation d'une SSA. La forme la plus fréquente de SSA chez le chien est l'anneau fibreux, qui résulte d'un défaut de développement entre le conus et le truncus (figure 4).¹³ Il a également été suggéré que certaines lésions annulaires fibrocartilagineuses proviennent de la persistance d'une portion d'endocarde embryonnaire ayant maintenu un potentiel chondrogénique, après la naissance¹⁴.

Figure 4. Embryologie de la sténose subaortique



1. Sinus-oreillette 2. Ventricule 2a. Ventricule gauche primitif 3. Bulbus
3a. Ventricule droit primitif 3b. Conus 4. Truncus.

Chez l'humain, plusieurs hypothèses ont été émises quant à l'origine de la sténose subaortique. On a suggéré l'influence d'un flot sanguin anormal dans la chambre de chasse du ventricule gauche, un mauvais alignement du septum interventriculaire,^{15,16} une fermeture exagérée d'une communication

interventriculaire¹⁷ ou un flot sanguin altéré dans une chambre de chasse embryonnaire oblongue menant à l'accumulation de cellules ayant un potentiel chondrogénique résiduel.¹⁸

Une composante héréditaire a été démontrée chez le Terre-Neuve.^{7,14,19} Chez cette race, la condition est transmise par un gène autosomique dominant à expression variable.^{14,20} Cela signifie que le génotype SSA n'exprimera le phénotype SSA que durant la période post-natale et ce, à différents degrés de sévérité. La lésion de SSA apparaît en général vers l'âge de 2 à 3 mois. Quoique non-démontrée actuellement, une composante héréditaire est fortement suspectée chez le Golden retriever⁴ et le Boxer anglais.²¹ Un système rigoureux de contrôle des Boxers reproducteurs a été mis sur pied en Angleterre en 1990.²¹

2.3. Anatomie et pathologie de la SSA

2.3.1. Lésion statique

La chambre de chasse du ventricule gauche est composée de trois structures: les portions membraneuses et musculaires du septum interventriculaire, la portion craniolatérale de la paroi libre du ventricule gauche et le feston crânial de la valve mitrale. Toute anomalie touchant l'une de ces composantes pourra causer une SSA. Tel que décrit précédemment, il existe plusieurs formes de SSA chez le chien. La plus fréquente se caractérise par un anneau fibreux situé dans la chambre de chasse du ventricule gauche, soit quelques millimètres sous la valve aortique.

Pyle et al¹⁴ ont décrit trois grades de SSA en se basant sur la sévérité de la lésion observée à l'examen post-mortem. La forme légère ou grade 1 se caractérise par la formation de petits nodules sous la valve aortique. Dans

certains cas, ces petits nodules sont plutôt localisés sur la portion ventrale du feston septal de la valve aortique. Les lésions de grade 2 ou modérées sont formées par un épaississement blanchâtre de l'endocarde encerclant partiellement la chambre de chasse du ventricule gauche, sous la valve aortique. Pour la plupart des grades 2, le tissu sténotique origine de la base du feston crânial de la valve mitrale et traverse jusqu'au septum interventriculaire. Les cas sévères ou grade 3 sont caractérisés par la présence d'une crête, d'une bande ou d'un anneau fibreux encerclant complètement la chambre de chasse du ventricule gauche. Les festons de la valve aortique sont parfois épaissis dans les cas sévères et chroniques.^{2,22} On remarque que les lésions de grade 3 se retrouvent surtout chez des animaux âgés de plus de six mois, appuyant ainsi une tendance évolutive lors de SSA sévères.

Les changements macroscopiques observés dans un myocarde atteint de SSA, illustrent la principale conséquence du rétrécissement de la chambre de chasse du ventricule gauche (VG), soit l'hypertrophie concentrique. Le degré d'hypertrophie concentrique devrait logiquement refléter la sévérité de l'obstruction par la SSA. Oyama et Thomas ont toutefois démontré qu'il n'existe aucune corrélation entre le gradient de pression à travers la SSA et l'épaisseur ou la masse du ventricule gauche.²³ Outre l'hypertrophie ventriculaire, on remarque parfois une dilatation de l'oreillette gauche. Celle-ci est secondaire à une diminution de la compliance du VG et/ou une régurgitation mitrale concomitante. On observe fréquemment des malformations mitrales accompagnant la SSA. Cependant, ces anomalies sont généralement légères. Quelques dysplasies mitrales sévères ont toutefois été décrites et les animaux atteints meurent habituellement d'insuffisance cardiaque congestive en bas âge.

Une dilatation post-sténotique de l'aorte ascendante est observée dans certains cas sévères. Elle s'explique par la turbulence du flot post-sténotique d'éjection à haute vitesse qui frappe les parois de l'aorte à cet endroit.

Histologiquement, les lésions de SSA sont composées de volumineuses cellules de tissu conjonctif ressemblant à des chondrocytes.²⁴ Le tissu fibreux adjacent est riche en mucopolysaccharides, petites fibres de collagène et fibres élastiques rudimentaires.^{24,25} On remarque parfois du cartilage dans certaines lésions chroniques et sévères.^{14,24} On note, dans les cas modérés à sévères, la présence de remodelage des artères coronaires intra-murales, caractérisé par un rétrécissement de la lumière, suite à la prolifération de l'intima et à l'hypertrophie de la media.^{14,26,27} La cause exacte de ces lésions coronaires est inconnue mais on l'explique par une augmentation de pression dans le ventricule gauche, un flux coronaire rétrograde et une tension pariétale élevée.^{8,28} Les lésions coronariennes sont généralement accompagnées par de la fibrose et des régions ischémiques dans le myocarde et les muscles papillaires gauches.^{26,27} Les foyers ischémiques seraient secondaires à une altération des vaisseaux sous-endocardiques soumis à une tension pariétale élevée ainsi qu'à une déficience relative en capillaires sanguins suite à l'hypertrophie concentrique.²⁷

Les études histopathologiques démontrent clairement la nature progressive de la SSA chez le chien.^{14,29} Ainsi, la lésion de SSA est souvent absente ou partiellement développée à la naissance. Elle apparaît en général vers l'âge de 8 à 12 semaines.^{1,9} Tout gradient de pression enregistré à la naissance progressera lors de la croissance de l'animal.^{29,30} Cette progression

peut être lente ou rapide selon le cas. L'âge précis auquel la lésion définitive est observée demeure toutefois incertain.

Le mécanisme exact par lequel la sévérité d'une SSA progresse est également inconnu. Pyle a émis l'hypothèse que l'anneau fibrocartilagineux de la SSA représente une persistance de l'endocarde embryonnaire ayant conservé une capacité de prolifération après la naissance.¹⁴ La croissance de l'animal et l'hypertrophie concentrique pourraient également jouer un rôle dans l'évolution de la condition.

French et Luis Fuentes ont tout récemment étudié l'évolution temporelle de la SSA chez 35 Boxers.²¹ Ils ont conclu que les cas de SSA légère, diagnostiqués avant l'âge de 6 mois, représentent le groupe le plus susceptible à évoluer jusqu'à maturité. Les auteurs ont aussi noté un épaississement progressif de la valve aortique chez 50% des Boxers atteints de SSA. Dans une autre étude, Lehmkuhl et Bonagura ont documenté une progression de la sévérité de la SSA allant de lente à nulle chez le chien adulte.⁸

2.3.2. Lésion dynamique

La SSA dynamique est habituellement associée à la cardiomyopathie hypertrophique (CMH). Le septum hypertrophié obstrue le flot sanguin systolique causant l'apparition d'un gradient de pression transaortique. La SSA dynamique peut également être causée par un mouvement systolique antérieur de la valve mitrale (MSA). Ce mouvement mitral anormal est observé seul ou accompagne une SSA statique.^{3,31-34} Une SSA dynamique peut aussi être observée lors de sténose pulmonaire et de tétralogie de Fallot. La nature exacte de la SSA dynamique demeure donc incertaine. Il pourrait s'agir d'une pathologie primaire du myocarde gauche telle la CMH, d'une

anomalie congénitale de la valve mitrale ou d'un changement peu spécifique d'une multitude d'altérations au niveau de la chambre de chasse du ventricule gauche.³⁵

L'hypertrophie concentrique du VG sans lésion fixe de SSA est caractéristique d'une SSA dynamique. Une hypertrophie ventriculaire gauche, un renflement septal ou une plaque fibreuse sur le septum interventriculaire sont trois changements pouvant être observés lors de SSA dynamique.^{32,33}

Tout comme la SSA fixe, on observe parfois une dilatation de l'oreillette gauche accompagnée d'une régurgitation mitrale. Les festons des valves mitrale et aortique sont souvent épaissis et fibrosés puisque soumis chroniquement à de hautes vitesses systoliques, de la turbulence marquée et des mouvements systoliques altérés. L'anomalie mitrale concomitante peut être primaire ou secondaire aux changements hémodynamiques de la chambre de chasse du VG.

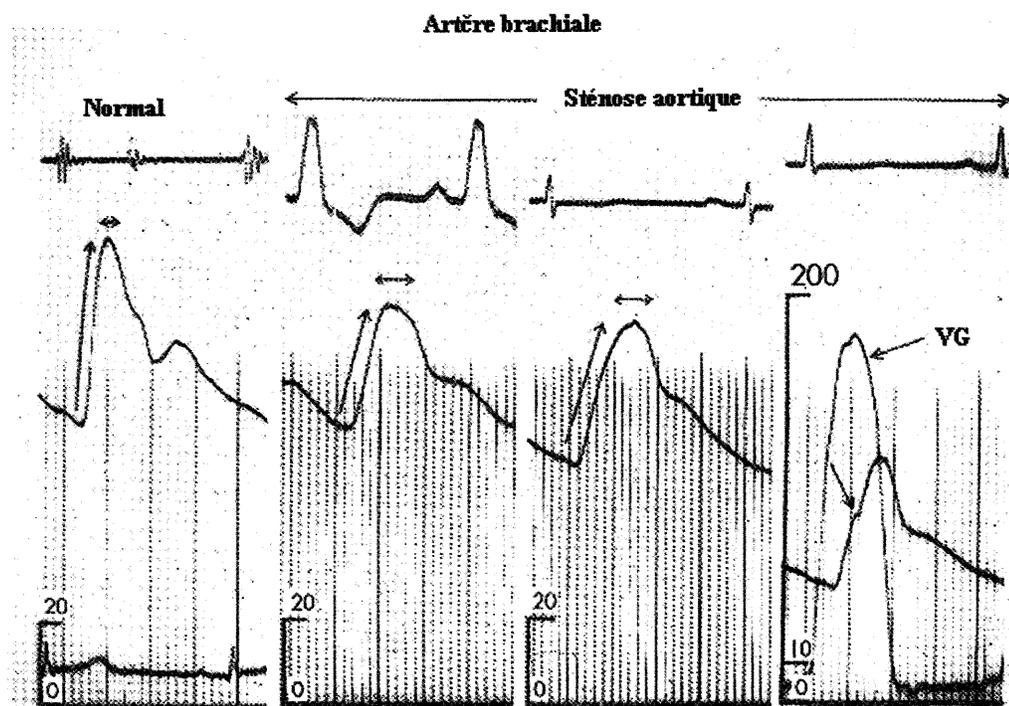
2.4 Pathophysiologie

Indépendamment du type de SSA observé, la conséquence hémodynamique est une augmentation de la résistance au flot d'éjection systolique. L'augmentation de la post-charge résulte en une augmentation du gradient de pression et une diminution du flot sanguin à travers la SSA. Lors de SSA chronique, la pression demeure normale dans l'aorte, mais augmente dans le ventricule gauche, d'où l'apparition d'un gradient de pression trans-sténotique. Afin de maintenir une fonction normale, le VG compense cette augmentation de tension pariétale par l'hypertrophie concentrique. Ce mécanisme compensatoire permet de maintenir un volume d'éjection normal.

La relation entre la vitesse du flot sanguin (v) et le gradient de pression (ΔP) est définie par l'équation modifiée de Bernoulli ou $\Delta P = 4v^2$. Cette équation est utilisée pour quantifier la sévérité d'une SSA. Cependant, comme le ΔP est fortement affecté par le flot trans-sténotique, cette méthode diagnostique est moins précise que la détermination de l'AEOS.

En présence d'une SSA, l'augmentation de la post-charge pour un même volume d'éjection, cause une augmentation du temps d'éjection systolique. Ceci se traduit cliniquement par une diminution de la pression de pouls d'où la palpation d'un pouls fémoral faible dans les cas de SSA sévères (figure 5).

Figure 5. Pouls artériel systémique chez un humain normal et chez 3 humains atteints de sténose aortique.



Comparativement au pouls d'un individu normal, le pouls engendré par une sténose aortique se caractérise par une diminution de pression, une pente descendante lente et un retard du pic systolique. Le graphique de droite illustre un cas sévère avec pouls très faible et encoche anacrote dans la portion ascendante du pouls. VG = ventricule gauche.⁹

Le volume télé-diastolique est diminué dans les cas d'hypertrophie concentrique sévère. On remarque également chez ces animaux, une diminution de la compliance du VG. Cette anomalie diastolique cause parfois une dilatation de l'oreillette gauche et est responsable de l'augmentation typique de l'onde *a* (systole auriculaire) enregistrée à l'échocardiographie.

Une légère régurgitation aortique est observée dans 85% des cas de SSA chez le chien.¹ Elle est généralement causée par un épaissement et une mobilité réduite des festons aortiques. La haute vitesse du jet systolique serait responsable de cet épaissement.³⁶ L'insuffisance aortique peut occasionnellement s'aggraver à la suite d'une dilatation de l'aorte ascendante ou d'une endocardite bactérienne. En effet, la turbulence du flot sanguin au niveau de la valve aortique prédispose les animaux atteints de SSA à l'endocardite bactérienne.^{1,26,37}

Les principales conséquences hémodynamiques de la SSA sont reliées à des dysrythmies ventriculaires, de la faiblesse cardiogénique, des syncopes et la mort subite. Ces manifestations deviennent en général plus apparentes lors d'un effort physique. En effet, lors d'un exercice intense, la pression systolique augmente soudainement dans le VG et stimule les barorécepteurs, entraînant une vasodilatation et une bradycardie réflexe.³⁹ Ces phénomènes compensateurs causent toutefois une baisse du débit cardiaque, se traduisant dans les cas sévères, par des syncopes ou des faiblesses cardiogéniques. Les dysrythmies ventriculaires proviennent des foyers ischémiques du ventricule gauche hypertrophié et engendrent les syncopes. À l'inverse, on croit que la syncope et ses changements hémodynamiques néfastes peuvent également être responsables des dysrythmies enregistrées lors d'un collapsus.³⁸ La mort

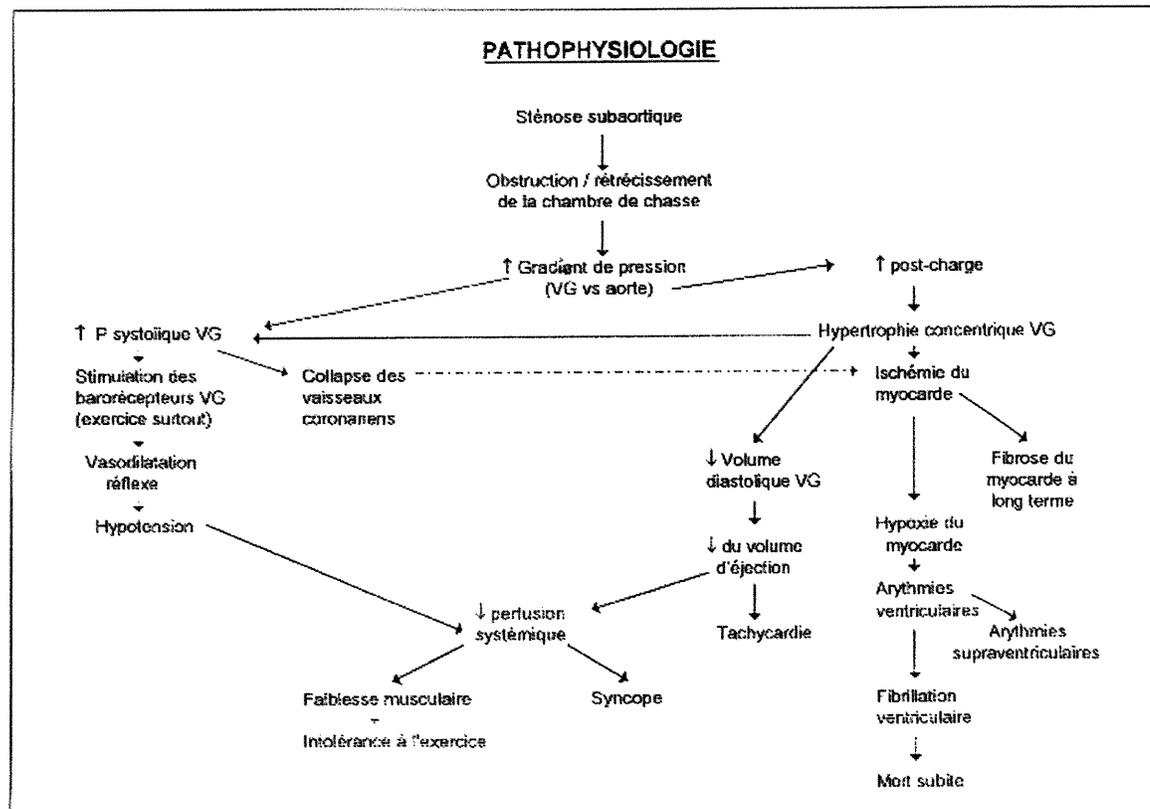
subite se produit dans certains cas de SSA sévères et est causée par des dysrythmies ventriculaires malignes.

L'incidence d'insuffisance cardiaque congestive est très faible lors de SSA. Lorsqu'elle se développe chez un patient atteint de SSA, elle est en général le résultat d'une régurgitation aortique ou mitrale sévère ou d'une réduction chronique du volume d'éjection.¹²

La pathophysiologie de la SSA dynamique est plutôt reliée à la présence d'une obstruction de la chambre de chasse du VG par un renflement septal ou par un déplacement antérieur de la valve mitrale durant la systole. Tel que mentionné précédemment, il s'agit d'un mouvement anormal du feston crânial de la valve mitrale qui est tiré dans la chambre de chasse du VG durant la systole. Ainsi, pendant la contraction du VG, on observe un contact anormal entre le feston crânial de la valve mitrale et le septum interventriculaire. Plusieurs hypothèses ont été proposées pour expliquer ce phénomène. L'effet Venturi a été la toute première hypothèse proposée.^{39,40} Elle suggère que l'hypertrophie du septum interventriculaire cause le rétrécissement de la chambre de chasse du VG et crée un effet de succion sur la valve mitrale. L'apposition du feston mitral sur le septum pendant la systole serait responsable de l'obstruction dynamique. Cette hypothèse est dorénavant délaissée car elle n'explique pas pourquoi le MSA se produit avant l'ouverture de la valve aortique, que l'obstruction persiste jusqu'en télé-systole ou même, que certaines dysplasies mitrales sans SSA causent également un MSA. Des études plus récentes suggèrent plutôt une anomalie de la valve mitrale ou un malpositionnement de l'appareil papillo-valvulaire causant un MSA en présence d'une chambre de chasse normale.⁴⁰⁻⁴⁴ De plus, Sakurai et al ont démontré qu'il est possible de produire un MSA chez un

chien normal, en faisant varier la fréquence et la contractilité cardiaques.⁴⁵ L'étiologie du MSA est probablement multifactorielle et influencée par l'anatomie de l'appareil mitral, l'aire de la chambre de chasse du VG, l'inotropie du VG, la fréquence cardiaque et d'autres facteurs jusqu'ici inconnus.^{35,46} Le résultat d'un MSA est le développement d'un ΔP à travers la chambre de chasse du VG et d'une régurgitation mitrale secondaire.^{47,48} La figure 6 résume la pathophysiologie de la SSA.

Figure 6. Pathophysiologie de la sténose subaortique



2.5. Diagnostic

2.5.1 Anamnèse

Le chien atteint de SSA est généralement asymptomatique au moment du diagnostic. Seuls certains sujets atteints sévèrement présenteront des signes cliniques de syncopes, faiblesses cardiogéniques ou rarement, d'insuffisance cardiaque gauche. La mort subite sans signes prémonitoires peut également survenir dans les cas sévères.

2.5.2. Examen physique

Les chiots atteints de SSA présentent un souffle systolique d'éjection localisé à l'aire aortique. Une propagation acoustique de ce souffle sera parfois audible à l'entrée thoracique et dans les artères carotides. Les cas légers ne présentent souvent qu'un souffle protosystolique doux, qui augmente d'intensité à l'exercice.⁴⁹ On s'entend dorénavant à dire que l'intensité du souffle d'une SSA est proportionnelle à la sévérité de la lésion. Ainsi, les SSA légères et modérées présentent un souffle de grade I à III/VI. Les cas sévères sont plutôt de grade IV à VI/VI. Occasionnellement, un souffle diastolique est également audible. Il est causé par une régurgitation aortique concomitante. Dans les cas sévères, le pouls fémoral est hypokinétique et son amplitude maximale se retrouve plutôt en fin de systole. On le qualifie ainsi de *parvus et tardus*.

La nature progressive de la SSA a d'importantes implications cliniques puisqu'il est souvent impossible d'identifier les chiots atteints, avant leur adoption. On sait toutefois que la majorité des chiots présentant des lésions structurelles de SSA ont également un souffle systolique audible. Plusieurs chiots atteints d'une SSA émergente présentent cependant un souffle cardiaque de grade faible dont l'origine demeure très difficile à identifier à l'échocardiographie. En effet, la lésion n'est pas complètement développée et

le gradient de pression reste à l'intérieur des limites normales supérieures. Ainsi, un chiot de moins de 12 mois ne peut être qualifié comme étant exempt de SSA lorsqu'un souffle systolique est entendu et que l'origine de celui-ci demeure indéterminée à l'échocardiographie.⁹

Un regroupement de cardiologues vétérinaires (The Congenital Heart Disease Committee of the Cardiology Specialty of the American College of Veterinary Internal Medicine) a récemment statué sur les critères diagnostiques de la SSA. Ces recommandations ont été adoptées par la "Orthopedic Foundation for Animals " (OFA) dans le cadre d'un programme de certification des maladies cardiaques congénitales chez le chien. L'auscultation cardiaque représente l'outil initial de détection d'une SSA. La présence d'un souffle systolique entendu par un vétérinaire qualifié mérite une investigation échocardiographique. L'absence de souffle cardiaque suffit à certifier un animal adulte comme "exempt de SSA" puisque la très grande majorité des animaux atteints présentent un souffle à l'âge adulte. La présence d'un souffle d'origine indéterminée à l'échocardiographie demeure une situation controversée et n'élimine pas la possibilité de SSA. La certification doit porter la mention : "examen équivoque".

2.5.3 Électrocardiographie

L'ECG est habituellement normal chez les chiens atteints de SSA légères et modérées. Dans le cas où la SSA serait suffisamment sévère pour causer des changements morphologiques, on notera : une augmentation de l'amplitude et de la durée du QRS en dérivations II et aVf, suggérant une augmentation de la masse ventriculaire gauche, une élévation, dépression ou déviation de la pente du segment S-T associées à de l'hypoxie du myocarde et des contractions ventriculaires prématurées (CVP).

L'utilisation d'un moniteur cardiaque ambulatoire (Holter) permet de mettre en évidence certaines arythmies ventriculaires et/ou dépressions du segment S-T, induites ou exagérées par l'exercice intense. La présence de ces anomalies à l'exercice augmenterait le risque de mortalité subite. Lehmkuhl et Bonagura ont étudié la corrélation entre le gradient de pression et la présence de CVP à l'exercice.⁵⁰ Les résultats suggèrent que, quoique les cas de SSA sévères soient fréquemment associés à des CVP, celles-ci peuvent également être présentes dans les cas de SSA légères et modérées. La déviation du segment S-T est, pour sa part, plutôt associée aux gradients de pression élevés. Cependant, seulement 50% des cas sévères démontraient une dépression de ce segment.

2.5.4. Radiographies thoraciques

Tout comme l'ECG, les radiographies thoraciques sont normales dans les cas de SSA légères à modérées. Certains cas sévères ne démontrent qu'une légère cardiomégalie puisque l'hypertrophie cardiaque gauche se fait de façon concentrique. Le changement radiographique le plus commun chez les sujets sévèrement affectés est la dilatation de la racine aortique.

2.5.5. Échocardiographie

L'échocardiographie-2D, mode-M et Doppler est utilisée en médecine vétérinaire afin de détecter la lésion et quantifier la sévérité d'une SSA. Les changements caractéristiques à l'échocardiographie-2D sont l'hypertrophie ventriculaire et le rétrécissement de la chambre de chasse du VG par une lésion typique de SSA. On observe parfois une dilatation aortique en amont de la sténose, de la fibrose (i.e. de l'hyperéchogénicité) du myocarde sous-endocardique et des muscles papillaires du ventricule gauche ainsi qu'un épaissement secondaire de la valve aortique.

Le mode-M permet de quantifier l'hypertrophie ventriculaire concentrique et d'identifier la présence d'un MSA et/ou d'une fermeture mésosystolique partielle de la valve aortique. Dans certains cas, il est également possible d'observer une diminution de la pente *e-f* de la valve mitrale, suggérant une diminution de compliance du ventricule gauche hypertrophié.

La pierre angulaire du diagnostic de la SSA demeure l'échographie Doppler. Cette méthode permet de mettre en évidence la présence d'une accélération du flot systolique dans la chambre de chasse du ventricule gauche. Cette accélération cause une turbulence sanguine détectée par le Doppler couleur. Le Doppler continu permet de mesurer la vitesse sanguine à travers la chambre de chasse où se trouve la SSA. On calcule ensuite le gradient de pression engendré par la SSA en utilisant l'équation modifiée de Bernoulli : $\Delta P = 4v^2$. Une bonne corrélation a été démontrée chez le chien, entre le ΔP obtenu par écho-Doppler et celui mesuré au cathétérisme cardiaque.^{49, 51,52} Le gradient de pression est utilisé afin d'estimer la sévérité d'une SSA et d'établir un pronostic (Tableau II).^{12,53}

Tableau II. Classification de la sévérité d'une sténose subaortique selon le gradient de pression

Gradient de pression	Sévérité	Pronostic
16-30 mmHg	SSA légère	Bon
31-79 mmHg	SSA modérée	Bon à réservé
> 80 mmHg	SSA sévère	Sombre

La mesure de la vélocité dans la chambre de chasse du ventricule gauche peut être faite par plusieurs fenêtres échocardiographiques, soit apicale gauche, subcostale ou suprasternale. Il est toutefois très important d'aligner le faisceau ultrasonore parallèlement au flot systolique. On établit la limite acceptable de déviation à un angle maximal de 20°. En dehors de cette norme, le gradient de pression est sous-estimé. Lehmkuhl et Bonagura ont étudié la précision des différentes fenêtres échocardiographiques utilisées en médecine vétérinaire, dans le diagnostic de la SSA.⁵⁴ Ils concluent que la fenêtre subcostale est celle qui permet d'obtenir le meilleur alignement avec le flot systolique et donc la plus haute vélocité dans 83% des cas.

Quoiqu'il représente la principale méthode diagnostique utilisée en médecine vétérinaire, le gradient de pression est toutefois limité par sa dépendance vis-à-vis du débit cardiaque. En effet, un animal sévèrement atteint aura parfois un débit cardiaque diminué ce qui influencera négativement le gradient de pression. Chez ces animaux, un diagnostic de SSA modérée est faussement posé et les mesures thérapeutiques appropriées ne sont pas entreprises. La mort subite surviendra habituellement à l'intérieur de trois (3) ans suivant le diagnostic erroné. Le même problème se pose en médecine humaine; c'est pourquoi la notion d'aire efficace de l'orifice sténosé a été introduite. Cette notion permet d'évaluer l'aire hémodynamique réelle du rétrécissement aortique et donc d'estimer la sévérité d'une sténose sans que celle-ci ne soit influencée par les variations de débit cardiaque. L'AEOS mesurée par écho-Doppler et indexée par rapport à la surface corporelle représente ainsi la méthode diagnostique de choix lors de sténose aortique chez l'humain.¹⁰

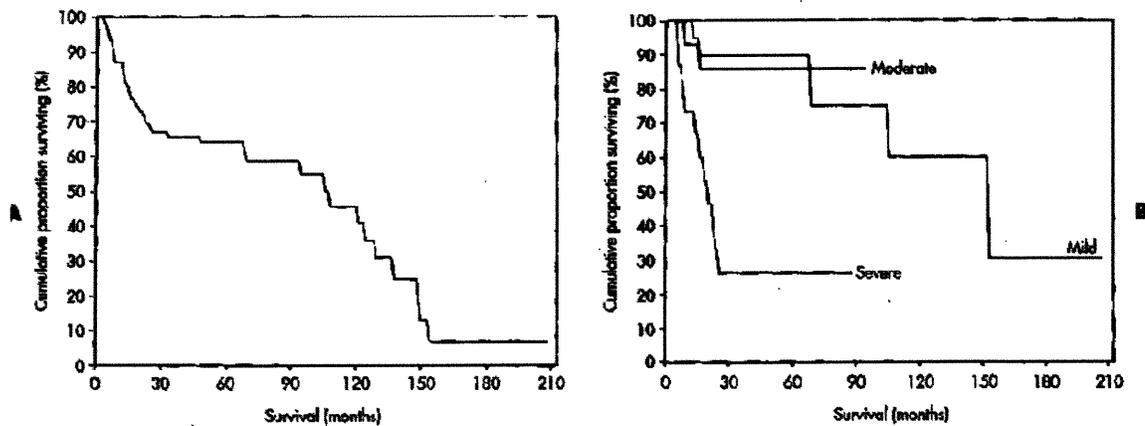
2.5.6. Cathétérisme cardiaque et angiographie

Il s'agissait autrefois de la méthode étalon dans le diagnostic de la SSA. Elle a toutefois été délaissée avec l'avènement de l'échocardiographie. Le cathétérisme cardiaque utilise le gradient de pression qui demeure influencé par les changements de débit cardiaque. Ceci est particulièrement important en médecine vétérinaire puisque les patients doivent subir une anesthésie générale, afin de procéder adéquatement au cathétérisme. Lehmkuhl a rapporté une diminution du gradient de pression chez le chien anesthésié, allant jusqu'à 50% de la valeur chez l'animal éveillé.⁵⁵

2.6. Pronostic

Le pronostic de la SSA chez le chien dépend de la sévérité de la condition à maturité. Les chiens atteints des formes légères et modérées auront une qualité et espérance de vie normales. Les chiens présentant une condition sévère auront un pronostic sombre sans intervention, puisqu'ils mourront avant l'âge de trois (3) ans (médiane=14,4 mois).¹² La figure 7 illustre la survie de 86 chiens atteints de SSA.¹²

Figure 7. Courbe de survie de 86 chiens atteints de SSA.



A. Courbe de survie de la population globale.

B. Courbe de survie selon la sévérité

Tiré de Kienle RD, Thomas WP, Pion PD. The natural clinical history of canine congenital subaortic stenosis. *J Vet Intern Med* 1994; 8:423-31.

2.7. Traitement

Le traitement de la SSA est indiqué dans les cas sévères et modérés symptomatiques. Il existe actuellement plusieurs alternatives thérapeutiques: elles sont médicales ou chirurgicales. Le traitement médical est indiqué lorsqu'il y a présence de signes cliniques. On utilise principalement les β -bloquants à effet sélectif sur les récepteurs β_1 . On choisit parfois les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine afin de tenter d'amoinrir l'hypertrophie ventriculaire gauche. Il n'existe actuellement aucune preuve quant à l'efficacité de ces deux agents thérapeutiques sur la longévité et l'atténuation des signes cliniques des chiens atteints de SSA.

Le traitement chirurgical est limité par les coûts, l'expertise requise et le taux de succès mitigé. Il existe à ce jour quatre (4) méthodes chirurgicales. La dilatation percutanée au ballonnet, la dilatation transventriculaire et les conduits valvulaires apico-aortiques sont les méthodes dites à "cœur fermé". La résection complète de la lésion requiert une circulation extracorporelle et cette méthode est dite à "cœur ouvert".

3. ÉVALUATION ÉCHOCARDIOGRAPHIQUE DE LA SÉVÉRITÉ DE LA STÉNOSE AORTIQUE CHEZ L'HUMAIN.

Chez l'humain, le diagnostic précis de la sévérité d'une sténose aortique a longtemps été difficile. Le cathétérisme cardiaque était la méthode de référence permettant la classification des différents degrés de sévérité de sténose aortique. Cet outil diagnostique était toutefois coûteux et intrusif. L'avènement de l'échocardiographie Doppler, dans les années 1980, a transformé l'approche diagnostique des maladies valvulaires. En effet, l'échocardiographie en mode bi-dimensionnel et mode-M ne permettait pas de distinguer les cas sévères des cas cliniquement non-significatifs. Quoique

ces deux méthodes permettent d'évaluer l'anatomie intra-cardiaque, la dimension des chambres et la dynamique du cœur et ses structures, elles n'informent pas directement sur le flot intra-cardiaque et ses pathologies. L'utilisation de l'échocardiographie Doppler permet de caractériser de façon non-intrusive, le flot sanguin cardiaque et donc d'identifier toutes modifications relatives à celui-ci. L'écho-Doppler représente dorénavant la procédure diagnostique de choix dans l'évaluation routinière de la sténose aortique.

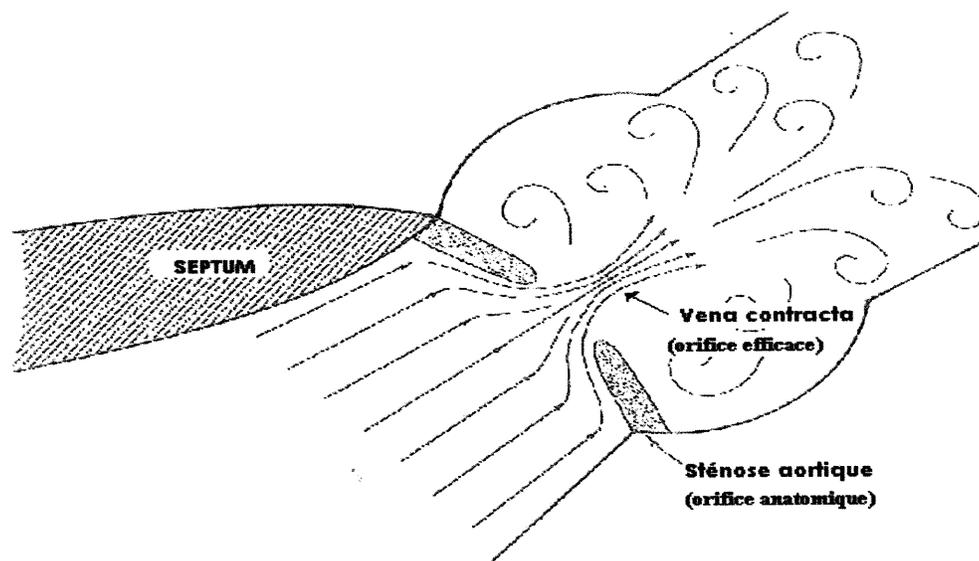
Plusieurs méthodes échocardiographiques ont été étudiées dans le diagnostic de la sténose aortique. On retrouve le gradient de pression trans-aortique, la distance de séparation des festons aortiques (SFA), le ratio SFA/diamètre de la racine aortique, le ratio fraction d'éjection/vélocité, l'aire valvulaire anatomique et finalement, l'aire efficace de l'orifice sténosé. Seuls le gradient de pression et l'aire efficace de l'orifice sténosé seront discutés, puisque les autres méthodes n'ont pas été étudiées en médecine vétérinaire.

3.1. Dynamique du flot sanguin dans la sténose aortique

L'application des différentes méthodes échocardiographiques requiert la compréhension de la dynamique d'un fluide à travers un orifice sténosé. Le flot sanguin situé en amont de la sténose aortique est laminaire et sa vitesse est normale, soit $< 1,2$ m/sec. La vitesse sanguine augmente à mesure que le flot systolique est éjecté à travers l'orifice sténosé. À ce niveau, le flot demeure laminaire mais offre évidemment, une vitesse augmentée, soit > 2 m/sec. Finalement, en aval de la sténose, on retrouve un flot turbulent caractérisé par des globules rouges allant dans toutes les directions, à des vitesses variables (figure 8). Pratiquement toute l'énergie potentielle est conservée lors du passage à travers la sténose et transformée en énergie cinétique dans l'aorte produisant ainsi une accélération du flot sanguin. La

dilatation post-sténotique du flot sanguin cause cependant de la turbulence responsable d'une perte irréversible d'énergie cinétique sous forme de chaleur. La partie restante de l'énergie cinétique est reconvertie en énergie potentielle. Ceci est connu sous le nom de « phénomène de recouvrement de pression ».⁵⁹

Figure 8. Dynamique du flot systolique lors de sténose valvulaire aortique.



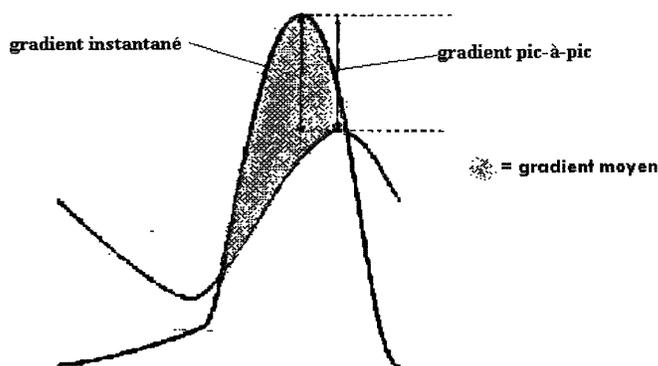
3.2. Le gradient de pression

Le gradient de pression représente la différence de pression à travers la chambre de chasse du ventricule gauche et l'aorte. Cette méthode a longtemps été utilisée comme principal indicateur hémodynamique de sévérité de l'orifice sténosé. Le gradient de pression comporte toutefois plusieurs lacunes qui seront discutées plus loin.

On calcule le gradient de pression à partir de la vitesse du flot trans-aortique, mesuré au Doppler continu. L'équation modifiée de Bernoulli est utilisée : $\Delta P = 4v^2$. En médecine vétérinaire, on utilise surtout le gradient de pression *maximal* obtenu à partir de la vitesse maximale à travers la

chambre de chasse du ventricule gauche. Chez l'humain, on préconise plutôt le gradient de pression *moyen*. Celui-ci est obtenu en calculant la moyenne des carrés des vitesses instantanées à travers la chambre de chasse du ventricule gauche sur l'ensemble de la systole. Le gradient de pression moyen est préconisé chez l'humain car il représente mieux la perte d'énergie causée par la sténose et donc la sévérité de celle-ci. Le gradient maximal est plutôt une mesure ponctuelle de la pression. De plus, le gradient moyen permet une juste comparaison entre le cathétérisme cardiaque et l'échocardiographie, ce qui n'est pas possible avec le ΔP maximal. En effet, le ΔP maximal obtenu à l'échocardiographie représente le gradient de pression *instantané*, ce qui diffère du gradient pic-à-pic obtenu au cathétérisme cardiaque (figure 9). Le ΔP instantané est obtenu en faisant la différence entre la pression maximale dans la chambre de chasse du ventricule gauche et la pression maximale aortique au même moment. Or, la pression maximale dans l'aorte est légèrement retardée comparativement à celle du ventricule gauche. Il en résulte donc que la valeur du gradient de pression maximal obtenu à l'échocardiographie excède celle obtenue au cathétérisme. Le gradient de pression moyen élimine cette problématique puisqu'il représente dans les deux situations, l'aire sous la courbe.

Figure 9. Différence entre le gradient de pression instantané enregistré au Doppler et le gradient de pression pic-à-pic mesuré au cathétérisme cardiaque.



Tel que mentionné précédemment, l'obtention du gradient de pression maximal dépend d'un examen échocardiographique de qualité. Le transducteur doit être aligné parallèlement au flot d'éjection systolique. Un angle de moins de 20° doit être respecté afin d'éviter de sous-estimer la sévérité de la sténose aortique. De même, plusieurs fenêtres échocardiographiques devraient être évaluées afin d'obtenir la valeur maximale du ΔP . Les fenêtres habituellement utilisées chez l'humain sont la vue parasternale droite, la suprasternale et l'apicale gauche. Les mêmes fenêtres peuvent être utilisées chez le chien mais la vue subcostale permettrait l'obtention du gradient de pression optimal.⁵⁴

L'utilisation du gradient de pression a été délaissée chez l'humain, à cause de sa dépendance relative au débit cardiaque. En effet, la vitesse du flot sanguin est fonction du volume d'éjection et de l'aire de l'orifice sténosé. Ainsi, toutes situations causant une altération du débit cardiaque engendreront une modification du gradient alors que le degré de sténose est inchangé. Les situations où le débit cardiaque sera augmenté, telles le stress, l'hyperthermie, la peur ou la douleur, surestimeront la sévérité d'une sténose aortique. De même, en présence d'insuffisance aortique concomitante significative, le volume d'éjection dans la voie de chasse du ventricule gauche est augmenté, surestimant la sévérité de la sténose aortique.⁵⁶ À l'inverse, dans les cas de sténose aortique sévère et chronique où le débit cardiaque est bas, le gradient de pression sera diminué, sous-estimant considérablement la sévérité de la sténose et la nécessité d'intervenir chez ce patient. Il a été démontré en médecine humaine que, lorsqu'utilisé seul pour estimer la sévérité de la sténose aortique, le gradient de pression offre une classification erronée dans 19% des cas.⁵⁷ Toutes ces raisons expliquent pourquoi la détermination de l'aire efficace de l'orifice sténosé représente dorénavant la

méthode étalon dans le diagnostic non-effractif de la sévérité de la sténose aortique chez l'humain.

3.3. Détermination de l'aire efficace de l'orifice sténosé

3.3.1. Historique

En 1951, Gorlin et Gorlin reconnaissaient l'importance du concept d'aire valvulaire dans le diagnostic de la sténose aortique.^{58,59} Ce concept est encore utilisé aujourd'hui pour déterminer l'aire valvulaire anatomique par cathétérisme cardiaque. Le principe de Gorlin repose sur la théorie qui veut que le volume de fluide passant à travers un orifice (f) soit égal à l'aire de cet orifice (A) multiplié par la vitesse du fluide (v), pour une période temporelle donnée (t) :

$$f(\text{cm}^3) = A (\text{cm}^2) \times v (\text{cm}/\text{sec}) \times t (\text{sec})$$

La vitesse ne pouvant être directement mesurée par cathétérisme à cette époque, elle fut remplacée dans la formule, par une constante (k) multipliée par la racine carrée du gradient de pression : $A = f / (k\sqrt{\Delta P} \times t)$

3.3.2. Définition de l'AEOS

L'aire efficace de l'orifice sténosé représente l'aire occupée par le flot systolique au niveau de la *vena contracta*, i.e. l'endroit où le flot sténotique est le plus étroit durant l'éjection systolique (figure 8). Ainsi, la valeur de l'AEOS est plus petite (15 à 20%) que la valeur de l'aire anatomique de la sténose mesurée par planimétrie.^{60,61} L'AEOS représente donc la valeur dimensionnelle réelle étant responsable des changements hémodynamiques engendrés par la sténose. L'AEOS peut être mesurée à l'aide de l'échocardiographie Doppler en utilisant l'équation de continuité ou par cathétérisme cardiaque en utilisant l'équation de Gorlin modifiée. Une bonne corrélation a été établie entre ces deux méthodes.⁶²⁻⁶⁴

3.3.3. L'équation de continuité

L'équation de continuité repose sur le principe de conservation de la masse appliqué aux fluides incompressibles, qui veut que le flot à travers un orifice donné soit égal au flot à travers un orifice adjacent, pour une période donnée.⁶⁵ Le volume sanguin à travers un orifice est égal au produit de l'aire de l'orifice multiplié par la vitesse du flot, pendant une période de temps donnée. Ainsi, selon l'équation de continuité appliquée à la pompe cardiaque, tout volume sanguin passant à travers une valve donnée, sera égal au volume sanguin passant dans la valve adjacente, pour une période donnée. Pour la sténose aortique, le volume sanguin passant à travers la chambre de chasse du ventricule gauche (VE_{LVOT}), sera égal au volume sanguin traversant la valve aortique sténosée (VE_{AO}).

$$VE_{LVOT} = VE_{AO}$$

Le volume d'éjection se calcule de la même façon qu'on détermine le volume d'un cylindre soit :

Volume (V) = aire de la section du cylindre (A) x intégrale temps-vitesse parcourue par une particule dans le cylindre (VTI).

Ou pour le volume d'éjection cardiaque :

$$VE = A \times VTI$$

Ainsi dans la sténose aortique :

$$VE_{LVOT} = VE_{AO}$$

$$VE_{LVOT} = A_{LVOT} \times VTI_{LVOT} = A_{AO} \times VTI_{AO}$$

où A_{LVOT} représente l'aire de la chambre de chasse du ventricule gauche, calculée à partir du diamètre (D) de la chambre de chasse du ventricule gauche mesuré à l'échocardiographie bi-dimensionnelle ($A_{LVOT} = \pi(D/2)^2$), VTI_{LVOT} représente l'intégrale temps-vitesse du signal Doppler-pulsé de la chambre de chasse du ventricule gauche et VTI_{AO} représente l'intégrale temps-vitesse du signal Doppler-continu du flot aortique.

L'équation de continuité utilisée en médecine humaine dans l'évaluation de la sévérité de la sténose aortique se définit donc comme suit⁶⁶ :

$$EOA = VE_{LVOT} / VTI_{AO}$$

Ou

$$EOA = \pi(D/2)^2 \times VTI_{LVOT} / VTI_{AO}$$

Selon l'équation de continuité, le volume d'éjection peut être mesuré au niveau de la chambre de chasse du ventricule gauche, de l'anneau pulmonaire ou de l'anneau mitral.^{62,71}

3.3.4. Normales d'AEOS chez l'humain

Les humains normaux présentent une AEOS > 3 cm².^{66,68} Le tableau III présente la classification de la sévérité de la sténose aortique en fonction de l'AEOS. La valeur de l'AEOS est en général indexée à la surface corporelle, afin de minimiser les variations de débit cardiaque entre individus de même espèce.

Tableau III. Classification de la sévérité de la sténose aortique chez l'humain.

Valeur d'AEOS indexée (cm ² /m ²)	Sévérité
> 0,9	Légère
0,6-0,9	Modérée
< 0,6	Sévère

3.3.5. Implications de l'AEOS

Plusieurs études indiquent qu'il est dorénavant possible de déterminer de façon non-effractive et avec précision, la sévérité d'une sténose aortique à l'aide de l'AEOS.^{56,62-65,67,69} Chez l'Homme, le cathétérisme cardiaque n'est dorénavant nécessaire que dans 10% des cas de sténose aortique.^{56,67,70} Chez

ces patients, le cathétérisme s'avère utile afin d'évaluer la présence de pathologies des artères coronaires.⁷⁰ En 1989, Otto et Pearlman démontrèrent que la détermination de l'AEOS par échocardiographie permet de distinguer les patients ayant besoin d'un remplacement valvulaire, de ceux atteints d'une sténose aortique non-significative.⁶⁵ Cette méthode allait dorénavant, permettre des économies de 30% imputées au diagnostic de la sténose aortique chez l'humain.⁶⁵

L'utilisation de la formule de Gorlin, anciennement considérée comme la méthode de référence dans le diagnostic de la sténose aortique, est maintenant controversée puisqu'elle comporte plusieurs limites. La mesure de l'AEOS à l'aide de l'équation de continuité s'avère plus précise que la formule de Gorlin dans certaines situations, telles de l'insuffisance aortique significative⁵⁶, une aire valvulaire $< 1,5 \text{ cm}^2$ ⁷¹ et une diminution du débit cardiaque.⁶⁷

CHAPITRE DEUXIÈME

ARTICLE

PRÉSENTATION DE L'ARTICLE

Dans cette étude clinique, nous proposons d'utiliser la notion d'AEOS dans le diagnostic de la SSA chez le chien. Nous appliquons à l'espèce canine, l'approche validée en médecine humaine pour la sténose aortique lorsque le VE_{LVOT} n'est pas utilisable (sténose sous-valvulaire).

Les objectifs de cette étude sont d'appliquer le concept d'AEOS et de déterminer son utilité clinique dans l'évaluation de la sévérité de la SSA chez le chien. Pour ce faire, nous avons d'abord déterminé et comparé l'AEOS chez des chiots normaux, des chiens adultes normaux et des chiens atteints de SSA. Par la suite, nous avons évalué la valeur prédictive de l'AEOS par rapport à la symptomatologie, chez des chiens atteints de SSA.

Des examens échocardiographiques en modes bi-dimensionnel, mode-M et Doppler, ont été effectués chez 22 chiots normaux, 22 chiens adultes normaux et 16 chiens atteints de SSA. L'aire efficace de l'orifice sténosé fut calculée au moyen de l'équation de continuité, en utilisant le volume d'éjection mesuré au niveau de la chambre de chasse du ventricule droit.

Les principales contributions de l'auteure dans cette étude sont : coordonatrice de l'étude, recrutement des cas, cueillette et élaboration des données brutes, assistance en échocardiographie, auteure principale de l'article accepté par le Journal of Veterinary Internal Medicine (JVIM) et présentation de l'étude au congrès 2000 de l'American College of Veterinary Internal Medicine (cardiologie).

L'auteure souhaite que la présente étude permette aux cardiologues vétérinaires d'évaluer plus précisément la sévérité d'une SSA afin d'établir un traitement approprié et un juste pronostic. Elle souhaite également que cette publication engendre plusieurs études portant sur l'AEOS appliquée à l'espèce canine.

**USEFULNESS OF THE INDEXED EFFECTIVE ORIFICE AREA
IN THE ASSESSMENT OF SUBAORTIC STENOSIS IN THE DOG**

* Marie Claude Bélanger DMV, Dipl. ACVIM, * Rocky Di Fruscia DMV, Dipl. ACVIM, †Jean G. Dumesnil, MD, FRCP(C), FACC, and * † Philippe Pibarot DMV, PhD, Dipl. ECVA, FACC.

* Department of Clinical Sciences, School of Veterinary Medicine, University of Montreal, Saint-Hyacinthe, Quebec, Canada, and † Quebec Heart Institute/Laval Hospital, Laval University, Sainte- Foy, Quebec, Canada.

Short title for use as a running head: "Effective orifice area in SAS".

The study was supported by a grant from "Le Fonds du Centenaire" of the School of Veterinary Medicine of the University of Montreal.

This work was presented at the 18th Forum of the ACVIM in Seattle in May 2000.

Reprint requests should be sent to:

Marie Claude Bélanger, DMV, Hôpital Vétérinaire Rive-Sud,
7415, boul. Taschereau ouest, Brossard (Quebec), Canada, J4Y 1A2
Telephone number: 450-656-3660 Fax number: 450-656-5708
E-mail address: pservant@hectorlarivee.com

***Article accepté par le Journal of Veterinary Internal Medicine (JVIM) le 12 avril 2001.**

ABSTRACT

To evaluate the usefulness of the Doppler-derived effective orifice area (EOA) in assessing the hemodynamic severity of subaortic stenosis (SAS) in dogs, two-dimensional and Doppler echocardiographic examinations were performed in 16 dogs with SAS, 22 normal adult dogs and 22 normal puppies. The EOA was calculated by the continuity equation using the stroke volume determined in the right ventricular outflow tract. The EOA was significantly ($p < 0.001$) lower in the SAS dogs ($0.76 \pm 0.45 \text{ cm}^2$) and in the normal puppies ($1.58 \pm 1.00 \text{ cm}^2$) than in the normal adult dogs ($2.34 \pm 0.78 \text{ cm}^2$). The EOA indexed for body surface area (IEOA) was significantly lower ($0.89 \pm 0.48 \text{ cm}^2/\text{m}^2$) than in the normal puppies ($2.42 \pm 0.85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$) or adults ($2.22 \pm 0.76 \text{ cm}^2/\text{m}^2$). The normal dogs (adults and puppies) had an IEOA $\geq 1.25 \text{ cm}^2/\text{m}^2$. Among the demographic and echocardiographic parameters measured in this study, only the indexed EOA was significantly ($p = 0.03$) associated with the occurrence of adverse events (e.g., syncope, episodic weakness, ventricular arrhythmias). This study demonstrates the usefulness and feasibility of the indexed EOA measured by Doppler echocardiography for noninvasive assessment of SAS severity in dogs.

KEY WORDS

Heart valve disease, Hemodynamics, Doppler-echocardiography.

INTRODUCTION

Subaortic stenosis (SAS) is a common congenital malformation of the canine heart. It is characterized by a fibrous (nodule, band or annulus) narrowing of the left ventricular outflow tract. SAS is seen most frequently in large breed dogs and hereditary transmission has been identified in the Newfoundland dog.^(1,2) The condition usually is detected incidentally upon the first physical examination of a puppy.

Cardiac catheterization, although invasive and expensive, is the gold standard in the diagnosis of SAS. Unfortunately, this method requires general anesthesia in dogs, which can cause a reduction in the pressure gradient up to 50 % when compared with the gradient in the conscious dog.⁽³⁾ In veterinary cardiology, the severity of SAS is evaluated by measuring increased velocity (V) and turbulence of flow beyond the stenotic area. The pressure gradient (ΔP) then is calculated using the modified Bernoulli equation: $\Delta P_{\text{mmHg}} = 4V^2$. The peak transstenotic pressure gradient is used to estimate the severity of the condition and establish a prognosis. Subaortic stenosis generally is considered mild, moderate, or severe when the peak gradient is < 36 mmHg, 36 to 80 mmHg, and > 80 mmHg, respectively.^(3,4) However, because it is highly flow-dependent, the pressure gradient is not an accurate indicator of stenosis severity in the presence of abnormally low or high transvalvular flow.⁽⁵⁻⁷⁾ In human medicine, there is a general consensus that it is preferable to assess the severity of aortic stenosis using the stenotic effective orifice area (EOA) because it is much less flow-dependent than the gradient.⁽⁸⁻¹¹⁾ The EOA represents the cross-sectional area occupied by the flow at the level of the vena contracta (i.e., the narrowest section of the stenotic jet) and is therefore slightly smaller (by 15 to 20 %) than the anatomic area of the stenotic lesion that can be measured by two-dimensional echocardiographic planimetry.^(12,13) The EOA can be determined by Doppler echocardiography using the continuity equation or by catheter using the Gorlin equation, and the agreement between these 2 methods has been shown to be very high.⁽¹⁴⁻¹⁶⁾

The main objective of this study was to apply the EOA concept for the assessment of SAS severity in dogs and to determine its clinical usefulness. For this purpose, we have first determined and compared the EOA in dogs with SAS, normal adult dogs and normal puppies. Second, we have evaluated the predictive value of the EOA with regard to the occurrence of adverse events in dogs with SAS.

METHODS

Animals.

Sixteen (16) dogs with isolated SAS were included in this study. The diagnosis of SAS was based on the presence of a systolic ejection murmur at the aortic auscultation area and flow acceleration across the left ventricular outflow tract (LVOT) as measured by continuous-wave Doppler examination: maximal LVOT velocity > 2 m/s corresponding to a peak transvalvular gradient > 16 mmHg. The LVOT also was scanned with pulsed-wave Doppler to ascertain that the acceleration was at the subvalvular level. Study subjects also included 22 client-owned normal adult dogs (> 1 year old) of various large and giant breeds as well as mongrels and 22 normal puppies (age range, 2 to 6 months). These subjects were defined as normal based on a normal history, physical examination and cardiac auscultation, and two-dimensional, M-mode and Doppler echocardiography.

Doppler echocardiographic measurements.

All echocardiographic examinations were performed by the same cardiologist (RDF) with an Ultramark 9 ATL ultrasound system equipped with a 5 MHz or 2.5 MHz phased array transducer. The examinations were carried out without sedation.

Assessment of stenosis severity. The continuity equation is based on the theory of conservation of mass applied to fluids, which specifies that flow through a given area of a conduit must equal flow through an adjacent area over a given time. Accordingly, the stroke volume (SV) ejected through the LVOT during systole is equal to the flow that passes through the EOA of the aortic valve as expressed by this equation:

$$SV = A_{LVOT} \times VTI_{LVOT} = EOA \times VTI_{AO}$$

where A_{LVOT} is the cross-sectional area of the LVOT calculated from the LVOT diameter measured by two-dimensional echocardiography, VTI_{LVOT} is the velocity-time integral (VTI) of the LVOT pulsed-Doppler signal and VTI_{AO} is the velocity-time integral of the aortic jet continuous-wave Doppler signal. This equation is used to calculate the valvular EOA in human

patients with aortic valve stenosis, which is by far the most common cause of aortic stenosis in humans.^(10,17) In dogs, however, the stenosis is located at the subvalvular level in 90 % of cases.⁽³⁾ It is possible to adapt the continuity equation for the determination of EOA in subaortic stenosis, but with some modifications. Stenosis is located within the LVOT, and thus stroke volume cannot be determined in the LVOT because it would be markedly overestimated. Alternatively, it has been proposed and validated to use stroke volume measured at the level of the mitral valve annulus or at the level of the right ventricular outflow tract (RVOT) in the continuity equation.^(14,18) In this study, the EOA of the subaortic stenosis thus was calculated using stroke volume determined in the RVOT as follows:

$$EOA = \frac{SV}{VTI_{AO}} = \frac{A_{RVOT} \times VTI_{RVOT}}{VTI_{AO}}$$

A_{RVOT} is the cross-sectional area of the RVOT calculated from the RVOT diameter (D_{RVOT}) measured from the right parasternal short-axis view at the base of the pulmonic valve leaflets from inner edge to inner edge during early systole using the following equation:

$$A_{RVOT} = D_{RVOT}^2 \times \left(\frac{\pi}{4} \right)$$

RVOT velocity was obtained from the same view using pulsed-wave Doppler with the sample volume positioned just beneath the pulmonic valve. The maximal velocities of the spectral envelope were traced for measurement of the RVOT velocity time integral (VTI_{RVOT}). A minimum of 5 consecutive cardiac cycles were measured and averaged to minimize the variation of VTI_{RVOT} due to the respiratory cycle. The continuous-wave Doppler velocity signal of the subaortic stenotic jet was recorded from the left apical four-chamber view. Care was taken to align the Doppler beam with the jet (intercept angle $< 20^\circ$). Five cardiac cycles with the highest velocity and best-defined outer velocity envelope were selected for measurement and averaging of peak and mean jet velocities and VTI. The peak and mean trans-stenotic pressure gradients were

calculated by the modified Bernoulli equation ($\Delta P = 4V^2$) as previously described and validated in dogs with SAS.^(19,20)

Cardiac output was calculated from the product of heart rate and stroke volume measured by Doppler in the RVOT, and was indexed for body surface area (BSA) in order to take into account body size variation between subjects. BSA was calculated from body weight using the formula: $BSA = (10.1 \times w^{2/3}) \times 10^{-4}$ where w is body weight in grams.⁽²¹⁾

Aortic regurgitation was assessed using the width of the regurgitant jet at its origin relative to the dimension of the LVOT. Mild regurgitation represented a very narrow jet, which only extended a short distance below the aortic valve. Moderate regurgitation corresponded to a larger and longer jet that remained narrow (<20% of the LVOT diameter) at the level of the aortic annulus and did not extend beyond the tip of the mitral valve leaflets. Severe aortic regurgitation corresponded to a jet larger than 20% of the LVOT diameter.⁽²²⁾ Mitral regurgitation was examined by color Doppler in the right parasternal, apical 4-chamber, and apical 2-chamber views and was assessed by a semiquantitative method, which compares the maximal jet area of the regurgitant mitral flow to the left atrial size.^(23,24) Jet areas of less than 20% of the left atrial area corresponded to mild regurgitation. Values of 20 to 40% corresponded to moderate regurgitation whereas values larger than 40% were considered severe.

Assessment of left ventricular geometry. A major consequence of aortic stenosis is the development of concentric left ventricular hypertrophy, which is an important risk factor for cardiovascular morbidity and mortality.⁽²⁵⁾ M-mode echocardiographic measurements were performed in each dog in accordance with the recommendations of the American Society of Echocardiography.^(26,27) From a parasternal left ventricular long-axis view, standard recordings of left ventricular M-mode echocardiograms were obtained. Left ventricular minor axis internal dimension, posterior wall and septal thickness were measured from leading edge to leading edge at end-diastole. The M-mode cursor was positioned at the tip of the mitral valve leaflets orthogonal to the long axis of the left ventricle. Left ventricular mass was calculated using the corrected formula of the American Society of Echocardiography and was indexed for BSA.⁽²⁷⁻²⁹⁾

$$LVmass = 0.8 \times \left[1.04 \times \left((LVPWT + IVST + LVID)^3 - (LVID)^3 \right) \right] + 0.6$$

where LVPWT, IVST, and LVID are the end-diastolic left ventricular (LV) posterior wall thickness, interventricular septum thickness, and LV internal dimension, respectively. Some controversy exists in the literature about which method should be used to estimate LV mass in dogs. On the one hand, Wyatt et al. have shown that 2 dimensional formulae are superior to M-mode formulae.⁽³⁰⁾ However, Chen et al have demonstrated that the corrected ASE formula using M-mode measurements provides an accurate estimate of LV mass in dogs.⁽²⁹⁾ We selected the M-mode method for the purpose of this study because, in our laboratory, the intra-observer variability appeared to be lower compared to that of the 2 dimensional method. The relative wall thickness (RWT) was calculated to estimate the degree of concentric hypertrophy:

$$RWT = \frac{LVPWT}{(LVPWT + LVID)/2}$$

Assessment of adverse events: Adverse events associated with SAS (episodic weakness, syncope, ventricular arrhythmias) were recorded as reported by the owners or observed on physical examination, ECG, or both. Ventricular arrhythmias were assessed by electrocardiography (ECG) on each animal for a period of 30 minutes. More than 3 ventricular premature complexes per minute, couplets or triplets were considered abnormal.

Statistical analysis.

A one-way analysis of variance was used to compare the echocardiographic data among the 3 groups: normal adults, normal puppies and SAS dogs. If normality or equality of variance tests failed, analysis of variance was performed on the log transform of the data. Statistical analysis of the association of variables was performed with the Pearson correlation coefficient or the determination coefficient adjusted for degrees of freedom when the relation was linear or non-linear, respectively. Graphs were constructed with the best-fit regression equation using curve-fitting software^a. Values of $p < 0.05$ were considered significant.

RESULTS

Comparison of demographic data. Table 1 shows the demographic characteristics for the 3 groups. The puppies were younger and therefore had significantly lower weight and BSA when compared with the normal adult and SAS dogs. In addition, the mean values of age, weight and BSA were significantly lower in the SAS group than in the normal adult group.

Comparison of Doppler echocardiographic data. Table 2 shows the echocardiographic data for the 3 groups. As expected, normal puppies had significantly lower LV mass than normal adults. However, this difference did not persist when LV mass was indexed for BSA. SAS dogs had significantly greater LV mass and LV mass index when compared with normal adults or puppies. SAS dogs also had a higher degree of concentric LV hypertrophy as shown by the significantly higher relative wall thickness ratio when compared with normal adults or puppies.

The normal puppies had significantly higher heart rate, lower stroke volume, and lower cardiac output when compared with normal adults and SAS dogs. The cardiac index however was similar in normal puppies and adult dogs. The SAS dogs had similar heart rate, stroke volume, and cardiac output but higher cardiac index when compared with the normal adult dogs.

Based on color Doppler echocardiography, 14 of the 44 normal dogs (32 %) and 13 of the 16 SAS dogs (81 %) had mild aortic regurgitation. None of the dogs included in the study had moderate or severe aortic, mitral or pulmonic valve regurgitation.

The peak and mean trans-stenotic gradients were markedly higher in the SAS dogs than in the normal adults or puppies. There was no significant difference for gradients between the normal adults and the normal puppies. The Doppler echocardiographic measurement of EOA was feasible for all dogs in the study. The SAS dogs had significantly lower EOA when compared with the normal dogs. In addition, the normal puppies also had lower EOA than the normal adults. However, when indexed for BSA, the EOA was similar in normal adults and normal puppies, but markedly lower in the SAS dogs.

Dependence of gradients on the indexed EOA. There was a strong inverse exponential relationship between peak or mean gradients and EOA (Figure 1). Moreover, this relationship was stronger when the EOA was indexed for BSA (Figure 2). These relationships show that pressure gradients increase dramatically when EOA is $< 1.00 \text{ cm}^2$ or indexed EOA is $< 0.80\text{-}0.90 \text{ cm}^2/\text{m}^2$. Figure 2 shows that most normal or SAS dogs are distributed on the same curve. However, their localization on the curve is different. On the one hand, all normal adult dogs and puppies have an indexed EOA $\geq 1.25 \text{ cm}^2/\text{m}^2$, and therefore have low gradients regardless of their indexed EOA. On the other hand, most SAS dogs have an indexed EOA $< 1.00 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ and therefore are on the steep portion of the exponential curve where the gradients are very high and can increase dramatically with further decreases in the indexed EOA. These relationships as well as the data presented in Table 1 also show the importance of indexing EOA for BSA. As shown in Figure 1, several of the normal puppies would have been classified as having aortic stenosis based on EOA. This potential misclassification is prevented by indexing EOA for BSA as illustrated in Figure 2.

Assessment of adverse events. Of the 16 dogs with SAS, 6 (38 %) had adverse events: 3 dogs had a history of syncope, 4 had episodic weakness and 4 had occasional multifocal premature ventricular beats during ECG. One dog died suddenly, 4 weeks after presentation. Table 3 shows the comparison of Doppler echocardiographic data in the SAS dogs depending on the presence or absence of adverse events. Indexed EOA was the only echocardiographic parameter that was significantly ($p=0.03$) different between the 2 groups. Of the 16 dogs with SAS, 1 dog had frequent syncope and died suddenly 4 weeks after echocardiographic examination. This dog had a peak gradient of 53 mmHg, which is not considered severe based on the criteria currently used in veterinary medicine (peak gradient $> 80 \text{ mmHg}$).^(3,4) However, this dog's indexed EOA was $0.38 \text{ cm}^2/\text{m}^2$, which is considered severe in human patients with aortic stenosis based on generally accepted criteria (indexed EOA $< 0.60 \text{ cm}^2/\text{m}^2$).^(10,31) Apparently, the gradient underestimated the severity of the stenosis in this dog due to abnormally low left ventricular output (cardiac index: $2.03 \text{ L}/\text{min}/\text{m}^2$). None of the normal dogs in this study had a cardiac index $< 2.5 \text{ L}/\text{min}/\text{m}^2$, and

that the normal range of cardiac index reported in the literature for normal conscious dogs is 3.1 to 4.7 L/min/m².⁽³²⁾

DISCUSSION

Assessment of stenosis severity. Assessment of the severity of SAS in dogs is challenging. The condition usually is subclinical even in severe cases, and physical findings other than cardiac murmur can be misleading. In veterinary medicine, assessment of the severity of SAS has been made largely on the basis of the Doppler or catheter-derived trans-stenotic pressure gradients, which have been shown to be inaccurate in many situations in humans.^(8,14,33-35) As stated by Judge and al: "The importance of valve area in clinical evaluation is highlighted by the observation that, depending upon transaortic volume flow, a maximum gradient of 50 mmHg can be seen with mild, moderate or severe reduction in valve area".⁽³⁶⁾ Physiologically, it must be remembered that pressure gradients are determined by 2 factors: the EOA of the stenosis and the trans-stenotic flow. In turn, trans-stenotic flow is related to cardiac output, which at rest is largely determined by BSA. Hence, it is logical that indexed EOA (i.e. EOA divided by BSA) correlates best with the pressure gradient. The relationship we found between pressure gradients and indexed EOA in dogs with SAS is very similar to that found in human patients with aortic valve stenosis.⁽³⁷⁻⁴⁰⁾

Peak and mean pressure gradients largely are dependent on quantitative trans-stenotic flow. Accordingly, the gradients would overestimate the severity of the stenosis in presence of abnormally high cardiac output and underestimate the severity in presence of abnormally low cardiac output. Cardiac output and thus trans-stenotic flow may be abnormally high in several conditions including hyperthermia, pain, stress, and fear. The environmental setting required for echocardiographic examination likely represents a stressful event for most dogs examined. This stress probably increases cardiac output above the normal resting value, and thus may increase the pressure gradient in SAS dogs, which in turn may cause an overestimation of the stenosis. Although some of the normal dogs likely experienced stress related to the procedure and had high cardiac index, none of these dogs had a substantial gradient across the LVOT. This observation is due to the fact that, in the absence of LVOT obstruction, a marked increase in flow due to stress

or exercise will only result in a minimal increase in pressure gradient.⁽⁴¹⁻⁴³⁾ In contrast, a small increase in flow across a stenotic orifice will cause a dramatic increase in the pressure gradient.

Longstanding severe SAS can cause a decrease in LV systolic function due to the chronic afterload excess. These dogs with severe SAS, depressed LV function and low cardiac output will exhibit only mildly or moderately increased pressure gradients. Human patients with severe aortic stenosis based on an indexed EOA $< 0.60 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ and concomitant low ejection fraction ($< 50\%$) and low pressure gradient (mean gradient $< 30 \text{ mmHg}$) have a markedly higher risk of morbidity and mortality.⁽⁵⁾ Hence, when the peak pressure gradient alone is used to classify patients with severe versus mild to moderate stenosis, 19% of the patients with severe stenosis are erroneously considered to have clinically insignificant disease.⁽⁸⁾ In these situations of abnormally low or high cardiac output, the EOA provides a more accurate estimate of the severity of the stenosis than does the pressure gradient because EOA is much less flow-dependent.^(8,9,11) Therefore, measurement of indexed EOA is recommended in dogs with abnormally high or low cardiac index, especially in moderate to severe cases.

In human medicine, it has been emphasized that EOA should be indexed for BSA to take into account the cardiac output requirements of the patient.^(10,37,40,44) Hence, a stenosis with an EOA of 1.0 cm^2 can be relatively well tolerated in a sedentary patient with $\text{BSA} \leq 1.5 \text{ m}^2$ whereas it could cause severe symptoms in a patient with $\text{BSA} > 2.0 \text{ m}^2$. The indexation of EOA for BSA is even more important in veterinary medicine because there are major variations in body size occur depending on the animal's age and breed. This study suggests that an indexed EOA $\geq 1.25 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ can be considered normal. The stenosis becomes important from a hemodynamic standpoint when indexed EOA is $< 1.0 \text{ cm}^2/\text{m}^2$. Indeed, below this threshold, the gradient and thus the systolic wall stress increases markedly.

Assessment of adverse events. In human patients with aortic valve stenosis, several factors were found to be associated with the occurrence of symptoms or adverse clinical outcome including the patient's age, concomitant coronary artery disease, transvalvular peak velocity, EOA, indexed EOA, ejection fraction, and relative wall thickness ratio.^(10,25,40,45) In this study of

dogs with SAS, only indexed EOA was significantly associated with the occurrence of adverse events. Based on previous studies in humans and the results of the present study, it is suggested that dogs with SAS having an indexed EOA $< 0.60 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ should be monitored more closely and eventually should be considered for therapeutic intervention, especially if clinical signs or ventricular arrhythmias are present. This study however included a relatively small number of dogs with SAS. Additional studies of larger numbers of dogs therefore will be necessary to further evaluate the predictive value of indexed EOA as well as to confirm the critical threshold below which SAS should be considered severe.

Study limitations. Lehmkuhl and Bonagura showed that the subcostal view was optimal for assessment of maximal aortic velocity in 83% of dogs with SAS.⁽⁴⁶⁾ We chose to use the left apical view because it was better tolerated by unsedated dogs. The subcostal view sometimes is difficult to use in large, anxious, conscious dogs with a tense abdomens. Doppler echocardiographic measurements were performed with the left apical window and we cannot be certain that true maximal velocities were always recorded. However, the good correlation ($r=0.87$) obtained between the gradient and indexed EOA supports the validity of this method.

The main limitation of this study is the absence of a gold standard to validate the Doppler-echocardiographic measurement of EOA. Nonetheless, measurement of EOA using the continuity equation method has been extensively validated in humans with aortic valve stenosis as well as in dogs with experimentally-induced valvular or supra-ventricular aortic stenosis.^(9,12,37,47-49) The high reproducibility of the EOA measurement has also been demonstrated in dogs with supra-ventricular stenosis by Kitabatake et al. who reported intra-observer and inter-observer variability coefficients of 3.8 % and 4.0 %, respectively.⁽⁴⁹⁾ These results are similar to those reported in humans with valvular aortic stenosis (i.e., intra- and inter-observer variability < 5 % in experienced laboratories).⁽⁵⁰⁾ In the present study, this method was applied to dogs with SAS. For this purpose, we used right ventricular (RV) stroke volume in the continuity equation instead of stroke volume determined in the LVOT as suggested in previous studies in humans.^(18,22,50) In the absence of aortic or pulmonic regurgitation, RV stroke volume averaged over several cycles is

identical to LV stroke volume.^(18,22) In an experimental study performed in dogs, Stewart et al. found a very high correlation and agreement between stroke volume determined by Doppler echocardiography in the RVOT ($r=0.93$) or LVOT ($r=0.98$) and that determined invasively with a flow meter.⁽¹⁸⁾ Brown et al. also found high correlation between RVOT stroke volume and LVOT stroke volume determined by Doppler echocardiography in dogs.⁽⁵¹⁾ However, RVOT stroke volume tended to overestimate LVOT stroke volume. This overestimation may be due to errors in the measurement of RVOT diameter, averaging over a small number of cycles when measuring the RVOT velocity-time integral, pulmonic regurgitation, or other unknown factors. We believe that most errors in the estimation of RVOT stroke volume are due to errors in the measurement of RVOT diameter. Newer ultrasound systems provide better 2 dimensional image resolution and capability to zoom on the region of interest. This ability will limit potential errors in RVOT diameter measurement.

Moderate or severe aortic regurgitation can cause an increase in flow and thus in the pressure gradient across the aortic valve, and this effect results in an overestimation of the aortic stenosis.^(22,50) The same limitation exists for SAS when EOA is calculated using RV stroke volume. Indeed, in the presence of moderate or severe aortic regurgitation RV stroke volume is lower than LV stroke volume and EOA thus is underestimated (i.e., the stenosis is overestimated). On the other hand, in the presence of moderate or severe pulmonic regurgitation RV stroke volume is higher than LV stroke volume and EOA is overestimated, thus resulting in underestimation of SAS. Calculation of EOA using stroke volume determined in the RVOT therefore should not be used to estimate the severity of SAS when moderate or severe aortic or pulmonic regurgitation is present.

CONCLUSION

This study demonstrates the feasibility and usefulness of EOA measured by Doppler echocardiography using the continuity equation for the noninvasive assessment of the severity of SAS in dogs. This parameter may be particularly useful in conditions where the trans-stenotic pressure gradients are unreliable such as in presence of abnormally low or high cardiac output. To compensate for variation in body size, it is important to index EOA for BSA. Indexed EOA was superior in predicting the occurrence of adverse events in the SAS dogs when compared with currently used echocardiographic parameters including the peak and mean trans-stenotic gradients. Pending further data, indexed EOA $< 0.60 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ should be considered as an indicator of severe SAS.

^a Table Curve, Jandel Scientific, San Rafael, California.

REFERENCES

1. Jones M, Ferrans VJ, Picone AL, et al. Subaortic stenosis in Newfoundland dogs: an acquired congenital heart disease. [Abstract] *Circulation* 1982;66 (Suppl. II):113
2. Pyle RL, Patterson DF, Chacko S. The genetics and pathology of discrete subaortic stenosis in the Newfoundland dog. *Am Heart J* 1976;92:324-34.
3. O'Grady MR, Holmberg DC, et al. Canine congenital aortic stenosis: a review of literature and commentary. *Can Vet J* 1989;30:811-5.
4. Kienle RD, Thomas WP, Pion PD. The natural clinical history of canine congenital subaortic stenosis. *J Vet Intern Med* 1994;8:423-31.
5. Brogan WC, Grayburn PA, Lange RA, Hillis LD. Prognosis after valve replacement in patients with severe aortic stenosis and a low transvalvular pressure gradient. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:1657-60.
6. Green GR, Miller DC. Continuing dilemmas concerning aortic valve replacement in patients with advanced left ventricular systolic dysfunction. *J Heart Valve Dis* 1997;6:562-79.
7. Blitz LR, Gorman M, Herrmann HC. Results of aortic valve replacement for aortic stenosis with relatively low transvalvular pressure gradients. *Am J Cardiol* 1998;81:358-62.
8. 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(3):509-17.

9. Burwash IG, Pearlman AS, Kraft CD, Miyake-Hull C, Healy NL, Otto CM. Flow dependence of measures of aortic stenosis severity during exercise. *J Am Coll Cardiol* 1994;24(5):1342-50.
10. Bonow RO, Carabello BA, de Leon ACJr, Edmunds LH, Jr., Fedderly BJ, Freed MD, Gaasch WH, McKay CR, Nishimura RA, O'Gara PT, et al. Guidelines for the management of patients with valvular heart disease. Executive summary, A report of the American College of Cardiology/American Heart association task force on practice guidelines (Committee on management of patients with valvular heart disease). *Circulation* 1998;98:1949-84.
11. Voelker W, Reul H, Nienhaus G, Stelzer T, Schmitz B, Steegers A, Karsch KR. Comparison of valvular resistance, stroke work loss, and Gorlin valve area for quantification of aortic stenosis. An in vitro study in a pulsatile aortic flow model. *Circulation* 1995;91:1196-204.
12. Dumesnil JG, Yoganathan AP. Theoretical and practical differences between the Gorlin formula and the continuity equation for calculating aortic and mitral valve areas. *Am J Cardiol* 1991;67:1268-72.
13. DeGroff CG, Shandas R, Valdes-Cruz L. Analysis of the effect of flow rate on the Doppler continuity equation for stenotic orifice area calculation. A numerical study. *Circulation* 1998;97:1597-605.
14. Zoghbi WA, Farmer KL, Soto JG, Nelson JG, Quinones MA. Accurate noninvasive quantification of stenotic aortic valve area by Doppler echocardiography. *Circulation* 1986;73(3):452-9.

15. Bengur R, Snider R, Meliones JN, Vermilion RP. Doppler evaluation of aortic valve area in children with aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:1499-505.
16. Taylor R. Evolution of the continuity equation in the Doppler echocardiographic assessment of the severity of valvular aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2000;3:326-30.
17. Friedman WF, Braunwald E, editors. *Heart Disease: A textbook of cardiovascular medicine*. 5 ed. *Congenital Heart Disease in infancy and childhood*. Philadelphia: W.B.Saunders Co.; 1999, p. 877-921.
18. Stewart WJ, Jiang L, Mich R, Pandian N, Guerrero JL, Weyman AE. Variable effects of changes in flow rate through the aortic pulmonary and mitral valves on valve area and flow velocity: Impact on quantitative Doppler flow calculations. *J Am Coll Cardiol* 1985;6(3):653-62.
19. Lehmkuhl LB, Bonagura JD. Comparison of catheterization and Doppler-derived pressure gradients in a canine model of subaortic stenosis. *J Am Soc Echocardiogr* 1995;8:611-20.
20. Valdes-Cruz LM, Jones M, Scagnelli S, Sahn DJ, Tomizuka FM, Pierce JE. Prediction of gradients in fibrous subaortic stenosis by continuous wave: two-dimensional Doppler echocardiography: animal studies. *J Am Coll Cardiol* 1985;5(6):1363-7.
21. Ettinger SJ. *Textbook of veterinary internal medicine*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Co.; 1975, p. 146.
22. Oh JK, Seward JB, Tajik AJ. *The Echo Manual*. 2nd ed. *Valvular heart disease*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1999, p. 103-32.

23. Perry GJ, Nanda NC. Recent advances in color Doppler evaluation of valvular regurgitation. *Echocardiography* 1987;4(6):503-13.
24. Nakayama T, Wakao Y, Takiguchi S, Uechi M, Tanaka K, Takahashi M. Prevalence of valvular regurgitation in normal beagle dogs detected by color Doppler echocardiography. *J Vet Med Sci* 1994;56(5):973-5.
25. Orsinelli DA, Aurigemma GP, Battista S, Krendel S, Gaasch WH. Left ventricular hypertrophy and mortality after aortic valve replacement for aortic stenosis. A high risk subgroup identified by preoperative relative wall thickness. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1679-83.
26. Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, Weyman A. The committee on M mode standardization of the American Society of Echocardiography: recommendations regarding quantitation in echocardiographic measurements. *Circulation* 1978;58:1072-81.
27. Rakowski H, Chan KL, Dumesnil JG, Rabkin S. Guidelines from the Canadian Cardiovascular Society and the Canadian Hypertension Society on the echocardiographic determination of left ventricular mass. *Can J Cardiol* 1995;11(5):391-5.
28. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, Reichek N. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: Comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986;57:450-8.
29. Chen KY. A study of canine left ventricular mass assessment and hypertrophic detection on M-Mode echocardiography. *J Chinese Soc Vet Sci* 1989;15:241-58.

30. Wyatt HL, Heng MK, Meerbaum S, Hestenes JD, Cobo JM, Davidson RM, Corday E. Cross-sectional echocardiography. I. Analysis of mathematic models for quantifying mass of the left ventricle in dogs. *Circulation* 1979;60(5):1104-13.
31. Brickner ME, Hillis LD, Lange RA. Congenital heart disease in adults. *N Engl J Med* 2000;342:256-63.
32. Kittleson MD, Kienle RD. *Small Animal Cardiovascular Medicine. Normal clinical cardiovascular physiology.* St-Louis: Mosby, 1998.
33. Adhar GC, Nanda NC. Adult valvular heart disease. *Echocardiography* 1984;1:219-41.
34. Skjaerpe T, Hegrenaes L, Hatle L. Noninvasive estimation of valve area in patients with aortic stenosis by Doppler ultrasound and two-dimensional echocardiography. *Circulation* 1985;72(4):810-8.
35. Oh JK, Taliercio CP, Holmes DRJ, Reeder GS, Bailey KR, Seward JB, Tajik AJ. 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(6):1227-34.
36. Judge KW, Otto CM. Doppler echocardiographic evaluation of aortic stenosis. *Cardiology Clinics* 1990;8:203-16.
37. Dumesnil JG, Honos GN, Lemieux M, Beauchemin J. Validation and applications of indexed aortic prosthetic valve areas calculated by Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1990;16(3):637-43.

38. Pibarot P, Dumesnil JG, Jobin J, Lemieux M, Honos G, Durand LG. Usefulness of the indexed effective orifice area at rest in predicting an increase in gradient during maximum exercise in patients with a bioprosthesis in the aortic valve position. *Am J Cardiol* 1999;83:542-6.
39. Pibarot P, Dumesnil JG, Jobin J, Cartier P, Honos G, Durand LG. Hemodynamic and physical performance during maximal exercise in patients with an aortic bioprosthetic valve. Comparison of stentless versus stented bioprostheses. *J Am Coll Cardiol* 1999;34(5):1609-17.
40. Garcia D, Pibarot P, Dumesnil JG, Sakr F, Durand LG. Assessment of aortic valve stenosis severity: A new index based on the energy loss concept. *Circulation* 2000;101:765-71.
41. Otto CM, Pearlman AS, Kraft CD, Miyake-Hull CY, Burwash IG, Gardner CJ. Physiologic changes with maximal exercise in asymptomatic valvular aortic stenosis assessed by Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1992;20(5):1160-7.
42. Burwash IG, Pearlman AS, Kraft CD, Miyake-Hull C, Healy NL, Otto CM. Flow dependence of measures of aortic stenosis severity during exercise. *J Am Coll Cardiol* 1994;24(5):1342-50.
43. Pibarot P, Dumesnil JG. Review article. Hemodynamic and clinical impact of prosthesis-patient mismatch in the aortic valve position and its prevention. *J Am Coll Cardiol* 2000;36(4):1131-41.

44. Rahimtoola SH. Perspective on valvular heart disease: An update. *J Am Coll Cardiol* 1989;14(1):1-23.
45. Otto CM, Burwash IG, Legget ME, Munt BI, Fujioka M, Healy NL, Kraft C, Miyake-Hull CY, Schwaegler RG. Prospective study of asymptomatic valvular aortic stenosis. Clinical, echocardiographic, and exercise predictors of outcome. *Circulation* 1997;95:2262-70.
46. Lehmkuhl LB, Bonagura JD. Comparison of transducer placement sites for Doppler echocardiography in dogs with subaortic stenosis. *Am J Vet Res* 1994;55:192-8.
47. Richards KL, Cannon SR, Miller JF, Crawford MH. Calculation of aortic valve area by Doppler echocardiography: a direct application of the continuity equation. *Circulation* 1986;73(5):964-9.
48. Chambers J, Coppack F, Deverall P, Jackson G, Sowton E. The continuity equation tested in a bileaflet aortic prosthesis. *Int J Cardiol* 1991;31:149-54.
49. Kitabatake A, Fujii K, Tanouchi J, et al. Doppler echocardiographic quantitation of cross-sectional area under various hemodynamic conditions: An experimental validation in a canine model supravulvular aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:(7)1654-61.
50. Otto CM. Valvular heart disease. 1st ed. Echocardiographic evaluation of valvular heart disease. Philadelphia: W.B. Saunders Co.; 1999, p. 43-79.
51. Brown DJ, Knight DH, King RR. Use of pulsed-wave Doppler echocardiography to determine aortic and pulmonary velocity and flow variables in clinically normal dogs. *Am J Vet Res* 1991;52:543-50.

Table 1. Demographic characteristics of the normal adult dogs, normal puppies and dogs with subaortic stenosis.

	Normal adult dogs (n = 22)	Normal puppies (n=22)	SAS dogs (n =16)
Sex			
Female	14 (64 %)	9 (41 %)	7 (44 %)
Male	8 (36 %)	13 (59 %)	9 (56 %)
Age (months)	52±39	4±2 ‡	16±19*†
	48 (24-60)	4 (2-6)	8 (3-21)
Weight (kg)	34±7	16±8 ‡	26±8 *†
	33 (30-38)	18 (7-22)	28 (20-33)
Body surface area (m ²)	1.05±0.13	0.61±0.23 ‡	0.87±0.20*†
	1.04 (0.95-1.12)	0.69 (0.35-0.78)	0.92 (0.74-1.02)

Data are expressed as mean value ± SD on the first line and as median and (25% - 75 % quartiles) on the second line. * Significant difference SAS dogs versus normal adult dogs, † significant difference SAS dogs versus normal puppies, ‡ significant difference normal puppies versus normal adult dogs. SAS: subaortic stenosis.

Table 2. Doppler echocardiographic data in normal adult dogs, normal puppies and dogs with subaortic stenosis.

	Normal adult dogs (n = 22)	Normal puppies (n=22)	SAS dogs (n =16)
LV mass (g)	133±30 133 (116-150)	49±27‡ 54 (22-72)	160±62*† 173 (126-201)
LV mass index (g/m ²)	127±29 123 (104-155)	75±18‡ 77 (61-88)	181±58*† 185 (132-225)
Relative wall thickness ratio	0.43±0.05 0.43 (0.40-0.47)	0.40±0.06 0.40 (0.34-0.43)	0.51±0.11*† 0.50 (0.42-0.60)
Heart rate (b/min)	99±24 98 (84-112)	139±29‡ 141 (120-163)	109±20† 111 (97-123)
Pulmonic VTI (cm)	11±3 11 (9-12)	10±3 11 (8-12)	13±4† 13 (11-15)
Stroke volume (ml)	37±11 35 (28-43)	19±12‡ 19 (8-30)	35±15† 32 (22-44)
Cardiac output (L/min)	3.62±1.16 3.56 (2.59-3.99)	2.44±1.38‡ 2.28 (1.25-3.51)	3.63±1.30† 3.67 (2.69-5.10)
Cardiac index (L/min/m ²)	3.47±1.24 3.13 (2.60-4.25)	3.81±1.06 3.71 (3.10-4.62)	4.24±1.17 4.39 (3.23-5.02)
Peak aortic velocity (m/s)	1.24±0.21 1.23 (1.12-1.41)	1.05±0.14 1.06 (1.00-1.12)	4.08±1.30*† 4.20 (3.01-4.84)
Aortic VTI (cm)	16±3 16 (15-17)	12±2 12 (10-13)	58±25*† 61 (38-72)
Peak gradient (mmHg)	6±2 6 (5-8)	5±1 4.5 (4-5)	73±43*† 71 (37-94)
Mean gradient (mmHg)	3±1 3 (3-4)	2±1 2 (2-3)	42±21*† 45 (28-55)
EOA (cm ²)	2.34±0.78 2.01 (1.74-3.09)	1.58±1.00 ‡ 1.41 (0.71-2.16)	0.76±0.45*† 0.63 (0.43-0.96)
Indexed EOA (cm ² /m ²)	2.22±0.76 2.03 (1.61-3.07)	2.42±0.85 2.23 (1.80-2.93)	0.89±0.48*† 0.74 (0.51-1.27)

Data are expressed as mean value ± SD on the first line and as median and (25% - 75 % quartiles) on the second line. * Significant difference SAS dogs versus normal adult dogs, † significant difference SAS dogs versus normal puppies, ‡ significant difference normal puppies versus normal adult dogs. EOA: effective orifice area, SAS: subaortic stenosis, VTI: velocity-time integral.

Table 3. Doppler echocardiographic data in dogs with subaortic stenosis with regards to the presence of adverse events.

	No adverse events (n = 10)	Presence of adverse events (n=6)
LV mass (g)	152±62 166 (142-190)	174±63 173 (109-236)
LV mass index (g/m ²)	175±57 182 (144-206)	190±64 192 (120-249)
Relative wall thickness ratio	0.49±0.08 0.49 (0.42-0.57)	0.53±0.14 0.56 (0.43-0.65)
Heart rate (b/min)	106±22 102 (93-120)	113±17 113 (98-123)
Stroke volume (ml)	32±16 30 (21-44)	38±12 37 (31-44)
Cardiac output (L/min)	3.14±1.09 2.97 (2.57-3.70)	4.28±1.36 4.59 (3.84-5.40)
Cardiac index (L/min/m ²)	3.89±0.77 3.87 (3.18-4.56)	4.71±1.50 5.02 (4.33-5.75)
Peak gradient (mmHg)	59±46 50 (25-72)	96±30 90 (80-127)
Mean gradient (mmHg)	37±24 34 (17-52)	51±12 53 (50-57)
EOA (cm ²)	0.90±0.51 0.81 (0.60-1.15)	0.51±0.15 0.52 (0.35-0.61)
Indexed EOA (cm ² /m ²)	1.08±0.51 1.19 (0.57-1.38)	0.57±0.18* 0.57 (0.38-0.73)

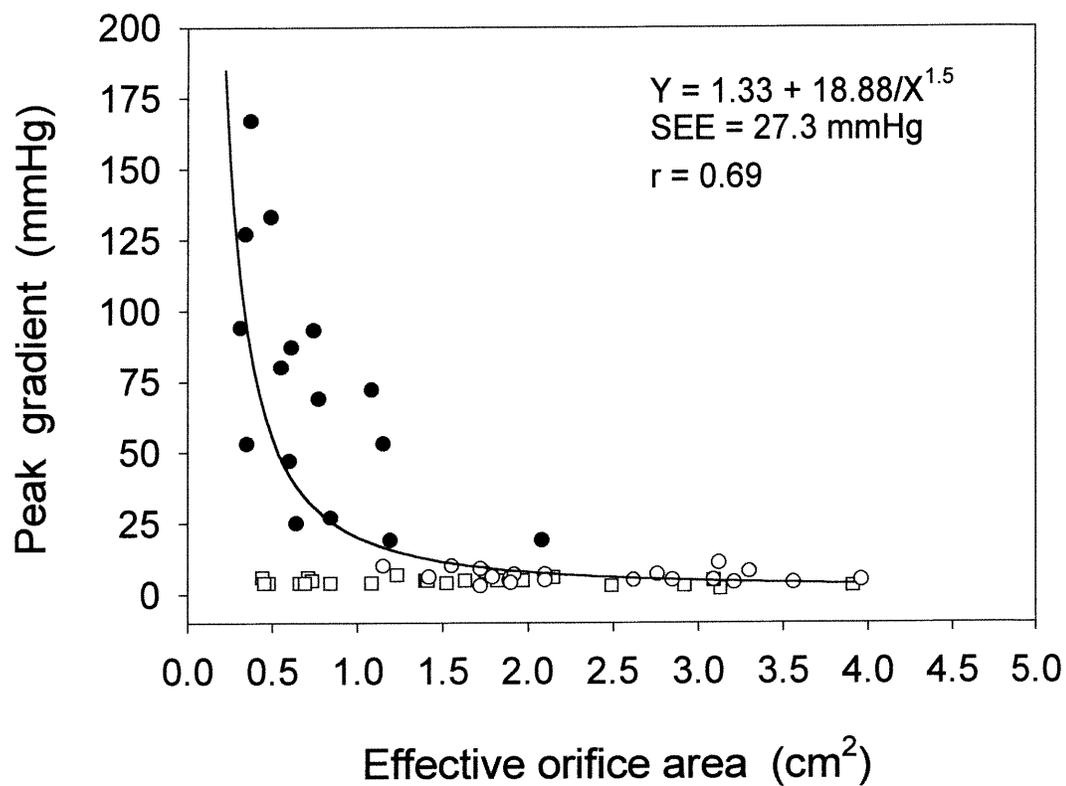
Data are expressed as mean value ± SD on the first line and as median and (25% - 75 % quartiles) on the second line. * Significant difference between groups. EOA: effective orifice area.

FIGURE LEGENDS

Figure 1. Correlation between trans-stenotic pressure gradients and effective orifice area in 16 dogs with subaortic stenosis (●), 22 normal adult dogs (○) and 22 normal puppies (□). Panel A and panel B show this relation for peak and mean gradient, respectively. SEE: standard error of the estimate.

Figure 2. Correlation between trans-stenotic pressure gradients and effective orifice area indexed for body surface area in 16 dogs with subaortic stenosis (●), 22 normal adult dogs (○) and 22 normal puppies (□). Panel A and panel B show this relation for peak and mean gradient, respectively. SEE: standard error of the estimate.

Figure 1
Panel A



Panel B

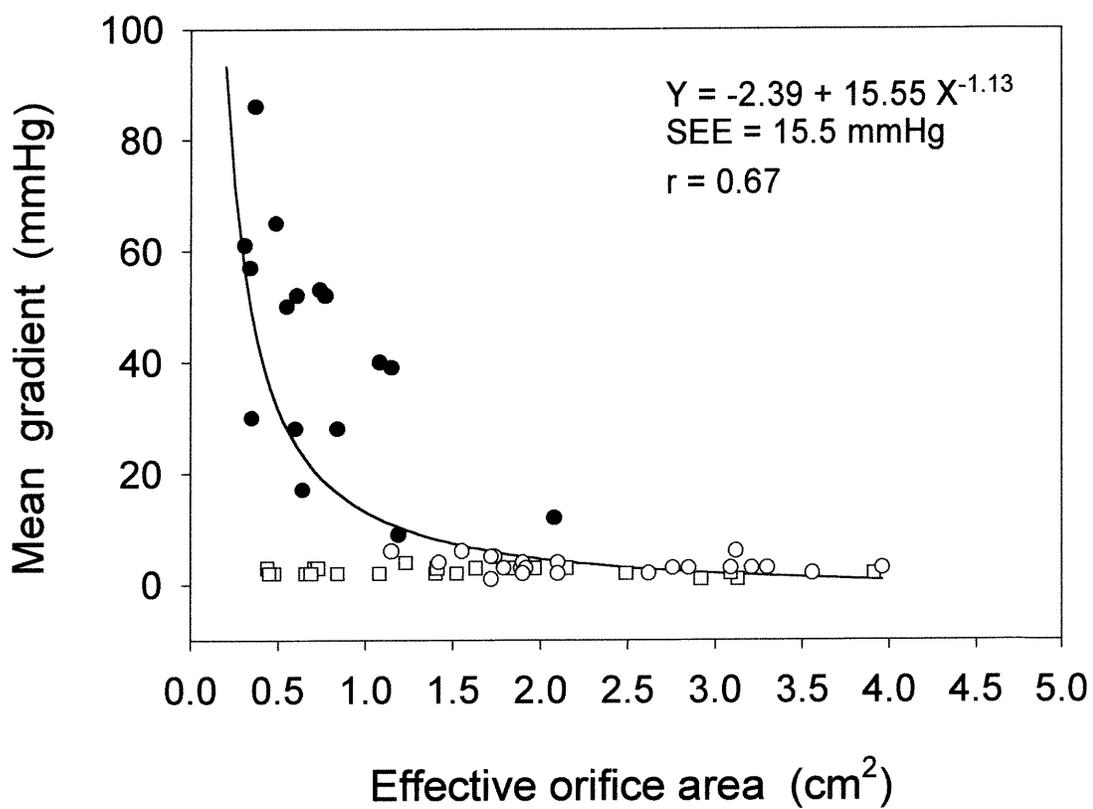
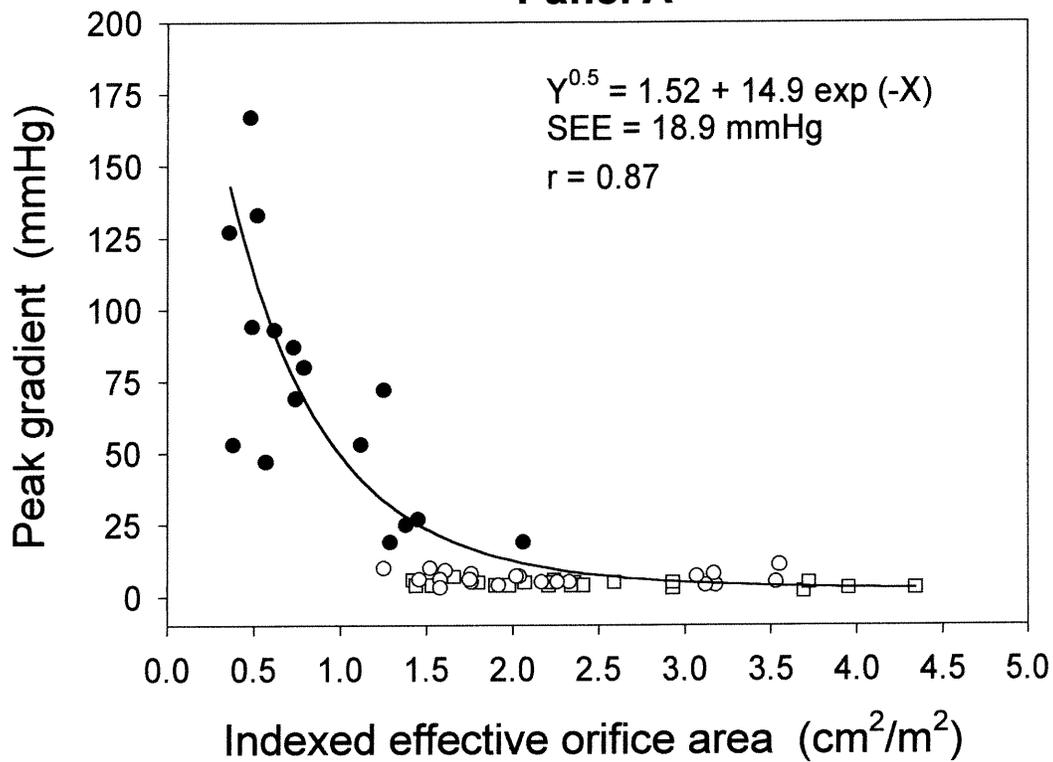
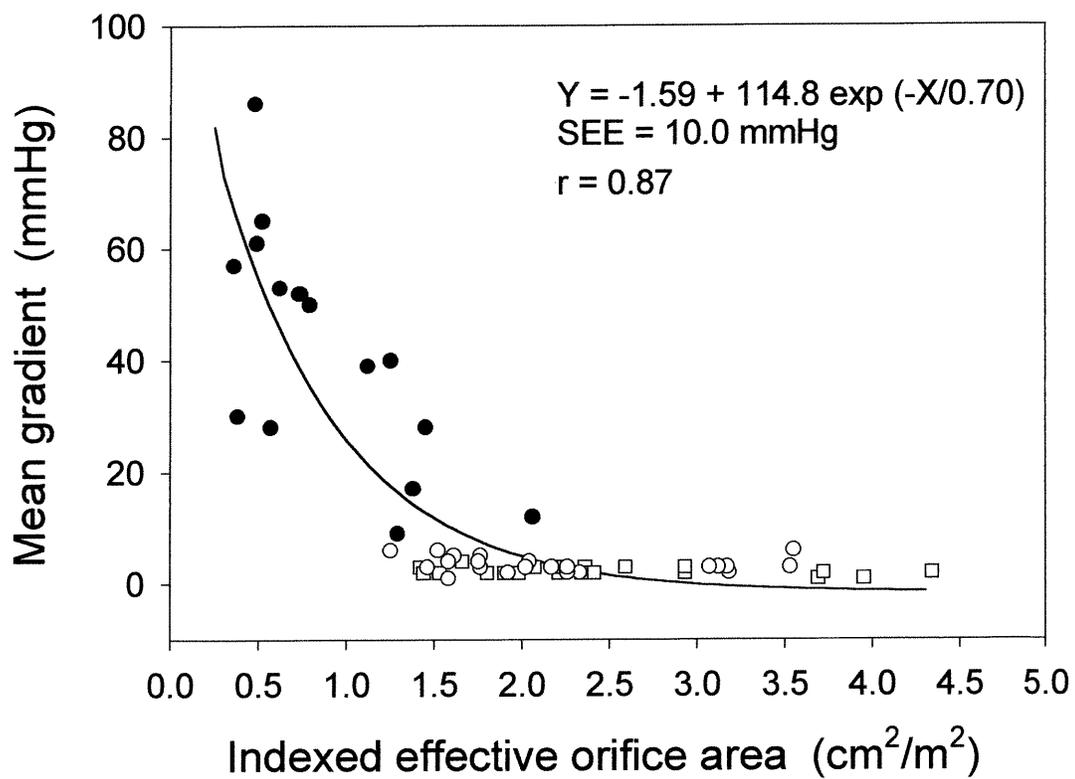


Figure 2
Panel A



Panel B



CHAPITRE TROISIÈME

DISCUSSION ET CONCLUSION

1. Évaluation de l'AEOS chez le chien

Cette étude démontre qu'il est possible de déterminer l'AEOS chez le chien comme chez l'humain, à partir de l'équation de continuité. Celle-ci est basée sur la théorie de la conservation de la masse appliquée aux fluides incompressibles, qui veut que, dans un circuit fermé, le flot passant à travers un conduit soit égal au flot passant à travers un conduit adjacent, sur une période donnée. Ainsi, le volume sanguin éjecté à travers la chambre de chasse du ventricule gauche (VE_{LVOT}), doit être égal au volume éjecté à travers la chambre de chasse du ventricule droit (VE_{RVOT}), durant la systole, tel qu'exprimé par cette équation :

$$VE_{LVOT} = VE_{RVOT}$$

$$VE_{LVOT} = A_{LVOT} \times VTI_{LVOT}$$

et pour la sténose aortique :

$$VE_{LVOT} = AEOS \times VTI_{AO}$$

où A_{LVOT} correspond à l'aire de la chambre de chasse du ventricule gauche, calculée à partir du diamètre de la chambre de chasse du ventricule gauche mesuré par échocardiographie bi-dimensionnelle. VTI_{LVOT} représente l'intégrale temps-vélocité de la chambre de chasse du VG, mesurée au Doppler pulsé et VTI_{AO} correspond à l'intégrale temps-vélocité du flot aortique tel que mesuré au Doppler continu.

Cette équation est utilisée pour calculer l'AEOS d'une sténose valvulaire aortique chez l'humain.^{66,72} Or, chez le chien, la sténose est subvalvulaire, c'est à dire localisée au niveau de la chambre de chasse du VG dans 90% des cas.¹ Nous avons proposé de modifier la formule utilisée chez

l'humain, pour la rendre applicable à la SSA canine. Cette approche est utilisée chez l'humain pour la sténose aortique lorsque le VE_{LVOT} n'est pas utilisable (sténose sous-valvulaire). Étant donné que la SSA est localisée dans la chambre de chasse du VG, le VE_{LVOT} ne peut être utilisé car il serait évidemment surestimé par la présence de la sténose. L'alternative proposée dans l'équation de continuité est d'utiliser le VE mesuré au niveau d'un orifice adjacent, tel l'anneau mitral ou pulmonaire. Dans cette étude, nous avons choisi de déterminer le VE au niveau de la chambre de chasse du ventricule droit. La méthode de détermination du VE gauche à partir du VE droit a été validée chez le chien.⁷³⁻⁷⁶ Nous suggérons que l'AEOS soit calculée chez le chien atteint de SSA, au moyen de l'équation suivante :

$$AEOS = VE_{RVOT} / VTI_{AO}$$

$$AEOS = A_{RVOT} \times VTI_{RVOT} / VTI_{AO}$$

A_{RVOT} est calculée selon l'équation suivante :

$$A_{RVOT} = D_{RVOT}^2 \times (\pi/4)$$

où D_{RVOT} représente le diamètre de la chambre de chasse du ventricule droit, mesuré sous la valve pulmonaire, en systole.

2. Détermination de la sévérité d'une SSA

La détermination de la sévérité précise d'une SSA représente un défi chez le chien. La condition, même dans les cas sévères, est généralement sous-clinique et le souffle cardiaque d'éjection représente souvent le seul indice clinique.

En médecine vétérinaire, la sévérité d'une SSA est actuellement déterminée par la mesure du ΔP maximal calculé à partir de la vitesse aortique enregistrée par écho-doppler ou par cathétérisme. Or, tel que mentionné précédemment, le ΔP s'avère être une mesure inexacte de la sévérité d'une sténose aortique dans bien des situations.^{62, 65,67,69,77}

Le ΔP est physiologiquement déterminé par deux (2) facteurs : l'AEOS et le flot trans-sténotique. Ce dernier est étroitement lié au débit cardiaque qui, au repos, est largement déterminé par la surface corporelle. Ainsi, il est logique de penser que le paramètre qui présente la meilleure corrélation avec le ΔP sera l'AEOS indexée à la surface corporelle. Dans ce contexte, la relation démontrée dans cette étude (figure 2) entre le ΔP et l'AEOS, chez le chien atteint de SSA, est similaire à ce qui a été trouvé chez l'humain.⁷⁸⁻⁸¹

L'importance de l'utilisation de l'AEOS dans l'évaluation de la sévérité d'une SSA est soulignée par le fait que, selon le flot transaortique, un ΔP maximal de 50 mmHg peut être rencontré en présence d'une réduction légère, modérée ou sévère de l'aire efficace de la sténose.⁸² La figure 2 confirme la dépendance du ΔP vis-à-vis du flot trans-sténotique et de l'AEOS. Une forte relation exponentielle inverse entre le ΔP et l'AEOS indexée y est présentée. On remarque, malgré cette forte corrélation, que les chiens ayant un ΔP modéré (31-79 mmHg) représentent le groupe pour lequel la dispersion autour de la courbe est la plus importante. C'est donc particulièrement dans ce groupe que le ΔP seul représente un indice peu fiable dans le diagnostic de sévérité de la SSA chez le chien. Il importe ainsi, particulièrement dans ce groupe d'animaux, de déterminer l'AEOS afin de préciser la sévérité de la SSA. En effet, parmi les animaux ayant un ΔP modéré, certains présentaient une AEOS indexée allant de normale ($\geq 1,25 \text{ cm}^2/\text{m}^2$) à sévère ($< 0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$).

Le ΔP est largement dépendant du flot trans-sténotique. Ainsi, la mesure du ΔP peut surestimer la sévérité d'une SSA en présence d'un débit cardiaque anormalement élevé et sous-estimer la sévérité lors d'un débit cardiaque faible. Le débit cardiaque et, conséquemment, le flot trans-sténotique peuvent être anormalement élevés lors de stress, douleur, hyperthermie, etc. La contention nécessaire à l'exécution d'une échocardiographie représente une situation de stress très fréquemment rencontrée en médecine vétérinaire. À l'inverse, certains animaux atteints d'une SSA sévère chronique souffrent parfois d'une dépression importante de la fonction ventriculaire gauche, secondairement à un excès chronique de post-charge. Dans ce cas, le débit cardiaque est altéré à la baisse et le gradient de pression mesuré est diminué, ce qui suggère à tort, une SSA légère ou modérée.

Il a été démontré chez l'humain, qu'un individu atteint d'une sténose aortique ayant une AEOS indexée $< 0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$, une fraction d'éjection diminuée ($< 50\%$) et un ΔP faible ($\Delta P_{\text{moyen}} < 30 \text{ mmHg}$), est à haut risque de morbidité et mortalité.⁹⁴ Cette altération de la fonction systolique du VG a été bien documentée chez l'humain, affectant jusqu'à 25% des patients atteints de sténose aortique.^{65,83,84} De plus, chez l'humain, lorsque le ΔP est utilisé seul pour estimer la sévérité d'une sténose aortique, 19% des patients souffrant d'une condition sévère, seront classés de façon erronée comme ayant une pathologie légère à modérée.⁶⁵ Il a été démontré que, dans les situations où le débit cardiaque est altéré, l'AEOS procure un estimé plus précis de la sévérité réelle de la sténose aortique, que le ΔP qui dépend énormément du flot trans-sténotique.^{57, 65,85}

Par exemple, un des chiens de l'étude avait un ΔP maximal de 53 mmHg, ce qui est considéré, en médecine vétérinaire, comme une SSA

modérée (36-80 mmHg). L'AEOS de cet animal se situait cependant à 0,38 cm^2/m^2 , ce qui le place parmi les SSA sévères en se basant sur les critères utilisés en médecine humaine ($<0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$). Or, l'animal souffrait d'épisodes fréquents de syncopes et est décédé subitement, 4 semaines après l'examen échocardiographique. Il est évident chez cet animal, que le ΔP fut sous-estimé par rapport à l'AEOS, suite à une dépression de la fonction systolique (FE= 48%), résultant en une baisse du débit cardiaque (2,03 $\text{L}/\text{min}/\text{m}^2$).

Pour toutes ces raisons, nous recommandons que tous les cas de SSA chez le chien soient évalués conjointement par le ΔP et l'AEOS et ce, particulièrement dans les situations de débit cardiaque altéré et/ou de ΔP modéré.

3. Importance de l'indexation de l'AEOS à la surface corporelle

En cardiologie humaine, il est de mise d'indexer l'AEOS à la surface corporelle afin de tenir compte des variations de débit cardiaque à l'intérieur de l'espèce.^{66,78,81,86} En effet, une valeur d'AEOS de 1 cm^2 peut être bien tolérée par une femme de 1,5 m^2 , mais être responsable d'une sténose sévère chez un homme de 2,0 m^2 . L'indexation de l'AEOS à la surface corporelle est d'autant plus importante en médecine vétérinaire puisqu'il existe une grande variation de poids et donc de débit cardiaque entre les différentes races de chiens.

L'indexation de l'AEOS est également indiquée pour comparer des animaux d'âges différents. Elle permet ainsi de comparer objectivement des valeurs d'AEOS entre chiots et adultes. La présente étude met cette notion en évidence. Dans la figure 1, plusieurs chiots normaux auraient faussement été

classés comme atteint de SSA. Or, la figure 2 démontre que cette classification erronée est corrigée lorsqu'on indexe l'AEOS à la surface corporelle.

L'indexation de l'AEOS représente également un élément crucial dans le suivi de l'évolution d'une SSA chez un animal en croissance. Il serait très intéressant de suivre l'évolution de la SSA chez des chiots en croissance, de la période post-natale jusqu'à maturité sexuelle à l'aide de l'AEOS indexée. Cette étude n'a jamais été documentée chez le chien et permettrait d'élucider définitivement le caractère évolutif de la SSA selon la sévérité de la condition.

La présente étude a démontré que les animaux normaux ont une AEOS indexée $\geq 1,25 \text{ cm}^2/\text{m}^2$. La SSA devient significative, d'un point de vue hémodynamique, lorsque sa valeur rejoint $1,0 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ et moins. En effet, sous le seuil du $1,0 \text{ cm}^2/\text{m}^2$, le gradient de pression et par le fait même, la tension pariétale du ventricule gauche augmentent de façon exponentielle durant la systole (figure 2).

4. Utilité de l'AEOS dans la symptomatologie de la SSA

On a identifié plusieurs facteurs associés à la présence de symptômes chez les humains atteints de sténose aortique. On y retrouve l'âge du patient, la présence concomitante de maladie coronarienne, la vitesse trans-sténotique, l'AEOS indexée, la fraction d'éjection et le ratio d'épaisseur pariétale relative (RWT).^{66, 81,87,88} Dans la présente étude, seule l'AEOS indexée était significativement associée à la présence de signes cliniques chez les chiens atteints de SSA. La valeur moyenne d'AEOS indexée, associée à la présence de signes cliniques est de $0,57 \pm 0,18 \text{ cm}^2/\text{m}^2$. Cette valeur suggère la présence d'une pathologie suffisamment sévère pour causer des manifestations hémodynamiques mettant la vie de l'animal en danger.

Il est important de souligner que ni le RWT, ni la masse ventriculaire gauche ou surtout le ΔP n'ont permis de prédire la présence de signes cliniques. Ce résultat explique pourquoi certains cas de SSA modérées, classifiés au moyen du ΔP seulement, présentent des signes cliniques ou meurent subitement. Il s'avère, la plupart du temps, que ces animaux souffrent plutôt d'une condition sévère accompagnée d'une baisse de débit cardiaque. La mesure de l'AEOS permet alors d'identifier ces animaux et de prédire l'apparition de signes cliniques.

À partir de ces données, nous suggérons que tout chien atteint de SSA ayant un AEOS indexée $< 0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$, soit attentivement monitoré et considéré comme candidat potentiel à une intervention thérapeutique appropriée, surtout si des signes cliniques sont présents.

5. Critique du projet

La principale limite de cette étude est l'absence d'une méthode étalon permettant de comparer objectivement le ΔP à l'AEOS et de valider la méthode proposée de mesure de l'AEOS chez le chien. Néanmoins, la mesure de l'AEOS a été validée chez l'humain et chez des modèles canins expérimentaux.^{57, 60,71,78,89,90} De plus, la méthode de détermination de l'AEOS par écho-Doppler est utilisée en médecine humaine depuis plusieurs années et elle représente la méthode de choix dans le diagnostic non-effractif de la sténose aortique. Dans cette étude, nous avons utilisé le VE déterminé dans la chambre de chasse du ventricule droit, tel que validé chez l'humain et le chien.^{73, 91-93} Il a été démontré qu'en l'absence de régurgitation pulmonaire et/ou aortique significative, le VE droit est égal au VE gauche lorsque mesurés sur plusieurs cycles cardiaques.⁷³

Nous avons, dans cette étude, évalué la vitesse maximale à travers l'aorte, au moyen de la fenêtre apicale gauche. Or, Lehmkuhl et Bonagura ont démontré que la fenêtre subcostale comparativement aux autres fenêtres échocardiographiques, est celle qui permet d'obtenir la vitesse trans-aortique maximale chez 83% des chiens atteints de SSA.⁵⁴ Nous croyons également que cette fenêtre permet un meilleur alignement du transducteur avec le flot aortique. Cependant, cette vue est difficile à obtenir chez certains chiens éveillés de grandes races, ayant un abdomen tendu. Étant donné que la sédation fut exclue du protocole pour des raisons de rigueur scientifique, nous avons plutôt opté pour la fenêtre apicale gauche, mieux tolérée par nos patients éveillés. Il est important de souligner qu'on ne fait mention nulle part dans l'étude de Lehmkuhl, des valeurs de débit cardiaque chez les patients étudiés. Le stress engendré par la position de l'animal (décubitus dorsal) lors de l'évaluation de la fenêtre apicale aurait-il contribué à identifier un gradient de pression supérieur aux autres fenêtres ? Il demeure toutefois possible, de par l'utilisation de la fenêtre apicale gauche, que nous n'ayons pas enregistré la vitesse trans-aortique maximale. La très bonne corrélation ($r = 0,87$) obtenue entre le ΔP et l'AEOS suggère néanmoins une certaine cohérence dans les résultats.

6. Implications cliniques et perspectives futures

La détermination de l'AEOS indexée à la surface corporelle permettra dorénavant d'identifier la sévérité d'une SSA de façon plus précise chez le chien. De même, grâce à l'utilisation concomitante du gradient de pression et de l'AEOS, un pronostic plus juste pourra être établi. L'utilisation de l'AEOS permettra également de suspecter la présence ou l'apparition prochaine de signes cliniques chez le chien atteint de SSA.

Ce nouvel outil diagnostique engendrera, nous l'espérons, des études cliniques composées d'un vaste échantillonnage et portant sur l'évolution temporelle de la SSA, le suivi post-chirurgical de la SSA sévère et la survie à long terme selon la sévérité de la SSA.

7. CONCLUSION

Cette étude démontre la faisabilité et l'utilité clinique de l'AEOS mesurée par écho-Doppler au moyen de l'équation de continuité, dans le diagnostic de sévérité de la SSA chez le chien. Cette méthode est particulièrement utile en présence de conditions rendant le gradient de pression imprécis à cause d'une altération de débit cardiaque. Il est important d'indexer l'AEOS à la surface corporelle afin de compenser pour les variations de poids et d'âge entre les animaux. L'AEOS indexée à la surface corporelle est un paramètre échocardiographique supérieur au gradient de pression, en ce qui a trait à la prédiction de l'état symptomatique, chez les chiens atteints de SSA. Finalement, la valeur normale d'AEOS indexée chez le chien est de $\geq 1,25 \text{ cm}^2/\text{m}^2$. Une valeur d'AEOS indexée $< 0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ devrait être considérée comme un indicateur de SSA sévère.

BIBLIOGRAPHIE

1. O'Grady MR, Holmberg DC, et al. Canine congenital aortic stenosis: a review of literature and commentary. *Can Vet J* 1989; 30: 811-5.
2. Sisson DD. Fixed and dynamic subvalvular aortic stenosis in dogs. *Current Veterinary Therapy XI*. Eds R.W. Kirk and J.D. Bonagura. Philadelphia: W.B. Saunders; 1992. 760-765.
3. Sisson DD, Thomas WP. Dynamic subaortic stenosis in a dog with congenital heart disease. *J Am Anim Hosp Assoc* 1984; 20: 657-9.
4. Jones CL. Inheritable left ventricular outflow obstruction in the Golden Retriever. *Proc Annu ACVIM Forum* 1989:851.
5. Buoscio DA, Sisson DD, Zachary JF et al. Clinical and pathological characterization of an unusual form of subvalvular aortic stenosis in four Golden Retriever puppies. *J Am Anim Hosp Assoc* 1994; 30: 100-3.
6. Buchanan JW. Causes and prevalence of cardiovascular diseases. *Current Veterinary Therapy XI*. Eds R.W. Kirk and J.D. Bonagura. Philadelphia: W.B. Saunders; 1992. 647-55.
7. Patterson DF. Congenital defects of the cardiovascular system of dogs: *Studies in comparative cardiology*. *Adv Vet Sci Comp Med* 1976; 20: 1-22.
8. Bonagura JD, Darke PG. Congenital heart disease. *Textbook of veterinary internal medicine*. Ed S.J. Ettinger. Philadelphia: W.B. Saunders; 1995. 892-943.

9. Kienle RD. Aortic stenosis. Small animal cardiovascular medicine. Ed M.D. Kittleson. Missouri: Mosby; 1998. 260-272.
10. Patterson DF, Detweiler DK. Predominance of German shepherd and Boxer breeds among dogs with congenital subaortic stenosis. Am Heart J 1963; 65: 429-30.
11. Lombard CW. Subaortic stenosis in Rottweiller dogs. Proc Annu ACVIM Forum 1990. 893-6.
12. Kienle RD, Thomas WP, Pion PD. The natural clinical history of canine congenital subaortic stenosis. J Vet Intern Med 1994; 8: 423-31.
13. Bankl H. Aortic stenosis. Congenital malformations of the heart and great vessels. Ed H. Bankl. Baltimore: Urban & schwartzenberg; 1977. 3.
14. Pyle RL, Patterson DF, Chacko S. The genetics and pathology of discrete subaortic stenosis in the Newfoundland dog. Am Heart J 1976; 92: 324-34.
15. Gewillig M, Daenen W, Dumoulin D, et al. Rheologic genesis of discrete subvalvular aortic stenosis: a Doppler echocardiographic study. J Am Col Cardiol 1992; 19: 818-824.
16. Silverman NH, Gerlis L, Yen S, et al. Fibrous obstruction within the left ventricular outflow tract associated with ventricular septal defect: a pathological study. J Am Col Cardiol 1995; 25: 475-481.
17. Firpo C, Maitre azcarate MJM, Quero Jimenez M et al. Discrete subaortic stenosis in childhood: a congenital or acquired disease? Follow-up in 65 patients. Eur Heart J 1990; 11: 1033-1040.

18. Choi JY, Sullivan ID. Fixed subaortic stenosis; Anatomical spectrum and nature of progression. *Br Heart J*1991; 65:280-286.
19. Patterson DF. Two hereditary forms of ventricular outflow obstruction in the dog: pulmonary valve dysplasia and discrete subaortic stenosis. *Congenital heart disease: Causes and processes*. Ed JJ Nora. New York : Furura ; 1984 : 209-213.
20. Harpster NK, Jones CL. Genes and the heart: congenital heart disease. *Proc Am Acad Vet Cardiol* 1991:13.
21. French A, Luis Fuentes V, Dukes-McEwan J et al. Progression of aortic stenosis in the Boxer. *J Small Anim Pract* 2000; 40: 451-456.
22. Eyster GE, Anderson LK, Cords G. Aortic regurgitation in the dog. *J Am Vet Med Assoc* 1976; 168: 138-141.
23. Oyama MA, Thomas WP. Echocardiographic predictors of congenital subaortic stenosis severity in dogs (abstract). *J Vet Intern Med* 1997; 11: 140.
24. Muna WF, Ferrans VJ, Pierce JE et al. Ultrastructure of the fibrous subaortic ring in dogs with discrete subaortic stenosis. *Lab Invest* 1978; 39: 471.
25. Ferrans VJ, Muna WF, Jones M et al. Ultrastructure of the fibrous ring in patients with discrete subaortic stenosis. *Lab Invest* 1978; 39: 30.
26. Muna WF, Ferrans VJ, Pierce JE et al. Discrete subaortic stenosis in Newfoundland dogs: association of infective endocarditis. *Am J Cardiol* 1978; 41: 746.

27. Flickinger GL, Patterson DF. Coronary lesions associated with congenital subaortic stenosis in the dog. *J pathol Bacteriol* 1967; 93: 133.
28. Pyle RL, Lowensohn, Khouri EM et al. Left circumflex coronary artery hemodynamics in conscious dogs with congenital subaortic stenosis. *Circ Res* 1973; 33: 34.
29. Jones M, Ferrans VJ, Picone AL, et al. Subaortic stenosis in Newfoundland dogs: an acquired congenital heart disease. [Abstract] *Circulation* 1982; 66 (Suppl. II): 113.
30. Nakayama T, Wakao Y, Ishikawa R et al. Progression of subaortic stenosis detected by continuous wave Doppler echocardiography in a dog. *J Vet Intern Med* 1996; 10: 97.
31. Liu SK, Maron BJ, Tilley LP. Canine hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Vet Med Assoc* 1979; 174: 708.
32. Liu SK, Maron BJ, Tilley LP. Hypertrophic cardiomyopathy in the dog. *Am J Pathol* 1979; 94: 497.
33. Thomas WP, Mathewson JW, Suter PF et al. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy in a dog: clinical, hemodynamic, angiographic, and pathologic studies. *J Am Anim Hosp Assoc* 1984; 20: 253-6.
34. Swindle MM, Huber AC, Kan JS et al. Mitral valve prolapse and hypertrophic cardiomyopathy in a pup. *J Am Vet Med Assoc* 1984; 184: 1515-1517.
35. Moro E, Ten Cate FJ, Leonard JJ et al. Genesis of systolic anterior motion of the mitral valve in hypertrophic cardiomyopathy: an anatomical or dynamic event? *Eur Heart J* 1987; 8: 1312-1316.

36. O'Grady MR. The incidence of aortic valve insufficiency in congenital canine aortic stenosis: A Doppler echocardiographic study. *J Vet Intern Med (abstract)* 1990; 4: 129.
37. Roth L. Bacterial aortic valvular endocarditis associated with subaortic stenosis. *J Small Anim Pract* 1994; 35: 169-172.
38. Jorgenson CR. The pathophysiology of aortic stenosis. The aortic valve. Ed RW Emery. Philadelphia: Hanley & Belfus; 1991. 49-59.
39. Wigle ED, Adelman AG, Silver MD. Pathophysiologic considerations in muscular subaortic stenosis. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Ed GEW Wolstenholme. London: Ciba foundation study group; 1971. 25-29.
40. Jiang L, Levine RA, King ME et al. An integrated mechanism for systolic anterior motion of the mitral valve in hypertrophic cardiomyopathy based on echocardiographic observations. *Am Heart J* 1987; 113:633-640.
41. Levine RA, Vlahakes GJ, Lefebvre X et al. Papillary muscle displacement causes systolic anterior motion of the mitral valve: experimental validation and insights into the mechanism of subaortic obstruction. *Circulation* 1995; 91: 1189-94.
42. Klues HG, Roberts WC, Maron BJ. Anomalous insertion of papillary muscle directly into anterior mitral leaflet in hypertrophic cardiomyopathy: significance in producing left ventricular outflow obstruction. *Circulation* 1991; 84: 1188-1195.

43. Sherrid MV, Chu CK, Delia E et al. An echocardiographic study of the fluid mechanics of obstruction in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 816-821.
44. Lefebvre X, Cagniot A, Yoganathan AP et al. Reproduction of systolic anterior motion of the mitral valve in a pulsatile flow model. *Circulation (abstract)* 1990; 82 (suppl III).
45. Sakurai S, Tanaka H, Yoshimura H et al. Production of systolic anterior motion of the mitral valve in dogs. *Circulation* 1985; 71: 805-811.
46. Wigle ED. Hypertrophic cardiomyopathy: a 1987 viewpoint. *Circulation* 1987; 75:311-317.
47. Dinsmore RE, Sanders CA, Harthorne JW. Mitral regurgitation in idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. *N Engl J Med* 1996; 275: 1225-1229.
48. Criley JM, Siegel RJ. Subaortic stenosis revisited: the importance of the dynamic pressure gradient. *Medicine (comment)* 1993; 72: 412.
49. Lehmkuhl LB, Bonagura JD. CVT update: canine subvalvular aortic stenosis. *Kirk's current veterinary therapy XII: Small animal practice*. Ed JD Bonagura. Philadelphia: W.B. Saunders; 1995. 822-830.
50. Lehmkuhl LB, Bonagura JD. Results of Holter monitoring in dogs with congenital subaortic stenosis. *Proc Annu Vet Med Forum* 1993: 553.
51. Valdes-Cruz LM, Jones M, Scagnelli S et al. Prediction of gradients in fibrous subaortic stenosis by continuous wave two-dimensional Doppler echocardiography. *J Am Col Cardiol* 1985; 5: 1363-1367.

52. Thomas WP. Doppler echocardiographic estimation of pressure gradients in dogs with congenital pulmonic and subaortic stenosis. *Proc Annu Vet Med Forum* 1990: 867-869.
53. Bélanger MC, DiFruscia R, Pibarot P. La sténose subaortique chez le chien. *Le Médecin Vétérinaire du Québec* 1996 ; 26 : 150-151.
54. Lehmkuhl LB, Bonagura JD. Comparison of transducer placement sites for Doppler echocardiography in dogs with subaortic stenosis. *Am J Vet Res* 1994; 55: 192-196.
55. Lehmkuhl LB, Bonagura JD. Comparison of catheterization and Doppler-derived pressure gradients in a canine model of subaortic stenosis. *J Am Soc Echocardiogr* 1995; 8: 611-20.
56. Grayburn PA, Smith MD, Harrison MR et al. Pivotal role of aortic valve area calculation by the continuity equation for Doppler assessment of aortic stenosis in patients with combined aortic stenosis and regurgitation. *Am J Cardiol* 1988; 61:376-381
57. Burwash IG, Pearlman AS, Kraft CD, Miyake-Hull C, Healy NL, Otto CM. Flow dependence of measures of aortic stenosis severity during exercise. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24(5): 1342-50.
58. Gorlin R, Gorlin SG. Hydraulic formula for calculation of the area of the stenotic mitral valve, or other cardiac valves, and central circulatory shunts. *Am Heart J* 1951; 41: 1-12.
59. Gorlin R, McMillan IKR, Medd WE et al. Dynamics of the circulation in aortic valvular disease. *Am J Med* 1955;18: 855-859.

60. Dumesnil JG, Yoganathan AP. Theoretical and practical differences between the Gorlin formula and the continuity equation for calculating aortic and mitral valve areas. *Am J Cardiol* 1991; 67: 1268-72.
61. DeGroff CG, Shandas R, Valdes-Cruz L. Analysis of the effect of flow rate on the Doppler continuity equation for stenotic orifice area calculation. A numerical study. *Circulation* 1998; 97:1597-605.
62. Zoghbi WA, Farmer KL, Soto JG, Nelson JG, Quinones MA. Accurate noninvasive quantification of stenotic aortic valve area by Doppler echocardiography. *Circulation* 1986; 73: 52-9.
63. Bengur R, Snider R, Meliones JN, Vermilion RP. Doppler evaluation of aortic valve area in children with aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 1499-505.
64. Taylor R. Evolution of the continuity equation in the Doppler echocardiographic assessment of the severity of valvular aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2000; 3: 326-30.
65. 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: 509-17.
66. Bonow RO, Carabello BA, de Leon ACJr, Edmunds LH, Jr., Fedderly BJ, Freed MD, Gaasch WH, McKay CR, Nishimura RA, O'Gara PT, et al. Guidelines for the management of patients with valvular heart disease. Executive summary, a report of the American College of Cardiology/American Heart association task force on practice guidelines (Committee on management of patients with valvular heart disease). *Circulation* 1998; 98:1949-84.

67. Oh JK, Taliencio CP, Holmes DRJ, Reeder GS, Bailey KR, Seward JB, Tajik AJ. 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: 1227-34.
68. Brickner ME, Hillis LD, Lange RA. Congenital heart disease in adults. *N Engl J Med* 2000; 342: 256-63.
69. Skjaerpe T, Hegrenaes L, Hatle L. Noninvasive estimation of valve area in patients with aortic stenosis by Doppler ultrasound and two-dimensional echocardiography. *Circulation* 1985; 72(4): 810-8.
70. Miller FA. Aortic stenosis: Most cases no longer require invasive hemodynamic study. *J Am Coll Cardiol* 1989; 3: 551-3.
71. Richards KL, Cannon SR, Miller JF, Crawford MH. Calculation of aortic valve area by Doppler echocardiography: a direct application of the continuity equation. *Circulation* 1986; 73(5): 964-9.
72. Friedman WF. Braunwald E, editors. *Heart Disease: A textbook of cardiovascular medicine*. 5 ed. Congenital Heart Disease in infancy and childhood. Philadelphia: W.B. Saunders Co.; 1999: 877-921.
73. Stewart WJ, Jiang L, Mich R, Pandian N, Guerrero JL, Weyman AE. Variable effects of changes in flow rate through the aortic pulmonary and mitral valves on valve area and flow velocity: Impact on quantitative Doppler flow calculations. *J Am Coll Cardiol* 1985; 6(3): 653-62.
74. Steingart RM, Meilor J, Barovick J, et al. Pulsed Doppler echocardiographic measurement of beat-to-beat changes in stroke volume in dogs. *Circulation* 1980; 62: 542-548.

75. Fisher DC, Sahn DJ, Friedman MJ, et al. The effect of variations on pulsed Doppler sampling site on calculation of cardiac output; an experimental study in open chest dogs. *Circulation* 1983; 67: 370-376.
76. Meijboom EJ, Valdes-Cruz LM, Urowitz S, et al. A two-dimensional Doppler echocardiographic method for calculation of pulmonary and system blood flow in a canine model with a variable-sized left-to-right extracardiac shunt. *Circulation* 1983; 68: 437-445.
77. Adhar GC, Nanda NC. Adult valvular heart disease. *Echocardiography* 1984; 1: 219-41.
78. Dumesnil JG, Honos GN, Lemieux M, Beauchemin J. Validation and applications of indexed aortic prosthetic valve areas calculated by Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16(3): 637-43.
79. Pibarot P, Dumesnil JG, Jobin J, Lemieux M, Honos G, Durand LG. Usefulness of the indexed effective orifice area at rest in predicting an increase in gradient during maximum exercise in patients with a bioprosthesis in the aortic valve position. *Am J Cardiol* 1999; 83: 542-6.
80. Pibarot P, Dumesnil JG, Jobin J, Cartier P, Honos G, Durand LG. Hemodynamic and physical performance during maximal exercise in patients with an aortic bioprosthetic valve. Comparison of stentless versus stented bioprostheses. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34(5):1609-17.
81. Garcia D, Pibarot P, Dumesnil JG, Sakr F, Durand LG. Assessment of aortic valve stenosis severity: A new index based on the energy loss concept. *Circulation* 2000; 101: 765-71.

82. Judge KW, Otto CM. Doppler echocardiographic evaluation of aortic stenosis. *Cardiology Clinics* 1990; 8: 203-16.
83. Otto Cm, Pearlman AS. Doppler echocardiography in adults with symptomatic aortic stenosis. *Arch Intern Med* 1988; 148: 2553-2562.
84. Segal J, Lerner DJ, Miller DG et al. When should Doppler-determined valve area be better than the Gorlin formula? Variation in hydraulic constants in low flow states. *J Am Coll Cardiol* 1987; 9: 1294-1301.
85. Voelker W, Reul H, Nienhaus G, Stelzer T, Schmitz B, Steegers A, Karsch KR. Comparison of valvular resistance, stroke work loss, and Gorlin valve area for quantification of aortic stenosis. An in vitro study in a pulsatile aortic flow model. *Circulation* 1995; 91: 1196-204.
86. Rahimtoola SH. Perspective on valvular heart disease: An update. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14(1): 1-23.
87. Orsinelli DA, Aurigemma GP, Battista S, Krendel S, Gaasch WH. Left ventricular hypertrophy and mortality after aortic valve replacement for aortic stenosis. A high risk subgroup identified by preoperative relative wall thickness. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1679-83.
88. Otto CM, Burwash IG, Legget ME, Munt BI, Fujioka M, Healy NL, Kraft C, Miyake-Hull CY, Schwaegler RG. Prospective study of asymptomatic valvular aortic stenosis. Clinical, echocardiographic, and exercise predictors of outcome. *Circulation* 1997; 95:2262-70.
89. Zhou YQ, Faerstrand S, Matre K, et al. Velocity distributions in the left ventricular outflow tract and the aortic annulus measured with Doppler color flow mapping in normal subjects. *Eur Heart J* 1993; 14: 1179-88.

90. Chambers J, Coppack F, Deverall P, Jackson G, Sowton E. The continuity equation tested in a bileaflet aortic prosthesis. *Int J Cardiol* 1991; 31: 149-54.
91. Oh JK, Seward JB, Tajik AJ. *The Echo Manual*. 2nd ed. Valvular heart disease. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1999: 103-32.
92. Otto CM. *Valvular heart disease*. 1st ed. Echocardiographic evaluation of valvular heart disease. Philadelphia: W.B. Saunders Co.; 1999, p. 43-79.
93. Brown DJ, Knight DH, King RR. Use of pulsed-wave Doppler echocardiography to determine aortic and pulmonary velocity and flow variables in clinically normal dogs. *Am J Vet Res* 1991; 52:543-550.
94. Brogan WC, Grayburn PA, Lange RA, Hillis LD. Prognosis after valve replacement in patients with severe aortic stenosis and a low transvalvular pressure gradient. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 1657-60.