

Université de Montréal

**Altérations de la repolarisation ventriculaire  
induites par l'exercice dans la sténose  
congénitale modérée de la valve aortique**

par  
Louis-Simon Beauséjour

Département de Kinésiologie  
Faculté de l'Éducation

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures et postdoctorales  
en vue de l'obtention du grade de maître ès science (M.Sc.)  
en sciences de l'activité physique

Mai 2014

© Louis-Simon Beauséjour, 2014

Université de Montréal  
Faculté des études supérieures et postdoctorales

Ce mémoire intitulé :

Altérations de la repolarisation ventriculaire induites à l'exercice dans la sténose  
congénitale modérée de la valve aortique

Présenté par :  
Louis-Simon Beauséjour

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Mme Marie-Ève Mathieu, président-rapporteur

Daniel Curnier, directeur de recherche et membre du jury

Nagib Dahdah, directeur de recherche et membre du Jury

Raynald Bergeron, membre du jury

## Résumé

**Introduction:** La surcharge de pression ventriculaire augmente à l'exercice chez les patients avec une sténose de valve aortique (SVA). Lorsqu'il n'y a aucun symptôme apparent, il est cependant difficile d'indiquer l'intervention chirurgicale en utilisant seulement les indices de surcharge de pression ventriculaire. D'autres paramètres, tels que la dispersion de la repolarisation ventriculaire (d-QT), qui augmentent avec le gradient de pression transvalvulaire (GPT), n'ont pas été étudiés dans la SVA. L'objectif de l'étude était de déterminer le modèle de réponse du segment QT et de la d-QT à l'épreuve d'effort chez des enfants avec une SVA congénitale modérée afin d'évaluer l'impact de la surcharge de pression ventriculaire selon une perspective électrophysiologique.

**Matériel et méthodes:** 15 patients SVA modérés ont été comparés à 15 sujets contrôles appariés pour l'âge ( $14.8 \pm 2.5$  ans vs.  $14.2 \pm 1.5$  ans) et pour le sexe (66,7% de sujets mâles). Tous les sujets ont fait une épreuve d'effort avec enregistrement électrocardiographique à 12 dérivations. Le segment QT a été mesuré à partir du début du complexe QRS jusqu'à l'apex de l'onde T (QTa) au repos, à l'effort maximal ainsi qu'après 1 et 3 minutes de récupération. La longueur du segment QT a été corrigée selon l'équation de Fridericia et la d-QT a été calculée.

**Résultats:** La longueur du segment QT corrigée (QTc) était similaire au repos entre les groupes d'étude, mais était significativement élevée chez les SVA en

comparaison avec le groupe contrôle à l'effort maximal ( $p=0.004$ ) ainsi qu'après 1 ( $p<0.001$ ) et 3 ( $p<0.001$ ) minutes de récupération. Une interaction significative a été identifiée entre les groupes pour la d-QT ( $p=0.034$ ) et les tests post hoc ont révélé une différence significative seulement au repos ( $p=0.001$ ).

**Conclusions:** Les anomalies de repolarisation ventriculaire peuvent être révélées par l'évaluation de la repolarisation électrique lors de l'épreuve d'effort chez les SVA modérées asymptomatiques. L'utilisation de la réponse du QT à l'effort pourrait être bénéfique pour l'optimisation de la stratification du risque chez ces patients.

**Mots clefs :** Sténose congénitale de la valve aortique, épreuve d'effort, d-QT, QTc.

## **Abstract**

**Introduction:** Pressure overload increases in patients with moderate aortic valvular stenosis (AVS) during acute exercise. In the absence of symptoms, it remains difficult however, to discriminate patients for surgery based only on pressure overload. Other parameters, such as the dispersion of ventricular repolarisation (d-QT), which reportedly increases with the transvalvular pressure gradient, have not been fully studied in AVS. The aim of the study was to determine the pattern of QT and d-QT response to exercise testing in children with moderate AVS to evaluate the impact of pressure overload from an electrophysiological perspective.

**Materials and methods:** 15 moderate AVS patients were compared to 15 controls paired for age ( $14.8 \pm 2.5$  vs.  $14.2 \pm 1.5$  years old) and gender (66.7% male). All subjects underwent exercise stress testing with 12-lead ECG recording. QT was measured from the onset of QRS to the apex (QTa) at rest, peak exercise, 1 and 3 minutes of recovery. QT was corrected using the Fridericia equation and d-QT was calculated.

**Results:** Resting QTc was similar among the study groups, but increased significantly in AVS in comparison to the control group at maximal effort ( $p=0.004$ ) and after 1 ( $p<0.001$ ) and 3 ( $p<0.001$ ) minutes of recovery. A significant interaction was identified between groups for d-QT ( $p=0.034$ ) and post-hoc tests revealed a significant difference only at rest ( $p=0.001$ ).

**Conclusions:** Ventricular repolarisation abnormalities can be unmasked and highlighted by the assessment of electrical repolarisation during exercise challenge in asymptomatic moderate AVS. Using QT response to exercise could be beneficial for better optimisation of risk stratification in these patients.

**Key words:** Congenital aortic valve stenosis, exercise test, d-QT, QTc.

## Table des matières

<b>RÉSUMÉ</b> .....	<b>3</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>5</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX</b> .....	<b>9</b>
<b>LISTE DES FIGURES</b> .....	<b>10</b>
<b>LISTE DES ABRÉVIATIONS</b> .....	<b>11</b>
<b>REMERCIEMENTS</b> .....	<b>12</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>13</b>
LA PROBLÉMATIQUE DE LA STÉNOSE AORTIQUE .....	13
<i>Prévalence</i> .....	13
<i>Morbidité et mortalité</i> .....	15
<i>Physiopathologie de la sténose de la valve aortique</i> .....	18
MÉCANISMES ÉLECTROPHYSIOLOGIQUES .....	20
<i>Paramètres électrocardiographiques</i> .....	20
<i>Repolarisation ventriculaire et mouvement anormaux des parois ventriculaires</i> .....	21
<i>Mécanismes physiologiques de la réponse électro-mécanique</i> .....	24
DIAGNOSTIQUE ET INDICATIONS POUR INTERVENTION CHIRURGICALE .....	25
<i>Échocardiographie</i> .....	28
<i>Paramètres Doppler</i> .....	28
<i>Méthodes de traitements</i> .....	30
<i>Indications pour intervention chirurgicale</i> .....	31
EFFETS DE L'EXERCICE SUR LA STRATIFICATION DU RISQUE.....	34
<i>L'épreuve d'effort et l'électrocardiogramme</i> .....	35
<i>Méthodologie du test d'effort avec électrocardiogramme</i> .....	35
<i>Échocardiographie quantitative de stress</i> .....	36
<i>Méthodologie de l'échocardiographie de stress</i> .....	37
<i>Utilité du Doppler</i> .....	38
<i>Bénéfices de l'exercice pour l'optimisation de la stratification du risque</i> .....	39
<i>Changements induits à l'exercice sur les paramètres sténotiques</i> .....	40
<i>Paramètres fonctionnels du ventricule gauche à l'exercice</i> .....	41
<i>Enjeux du projet</i> .....	42
<b>EXERCISE-INDUCED VENTRICULAR REPOLARISATION MODIFICATION IN MODERATE CONGENITAL AORTIC VALVE STENOSIS</b> .....	<b>43</b>
ABSTRACT .....	44
INTRODUCTION .....	46
MATERIALS AND METHODS .....	47
<i>Study population</i> .....	47
<i>ECG measurements</i> .....	49
<i>Statistical analysis</i> .....	50
RESULTS .....	51
<i>Characteristics of study groups</i> .....	51

<i>Readability of the ECG tracings</i> .....	51
<i>Exercise response patterns</i> .....	52
<i>Repolarisation parameters</i> .....	52
DISCUSSION.....	53
<i>Study limitations</i> .....	58
<i>Conclusion</i> .....	59
ACKNOWLEDGEMENT.....	59
REFERENCES.....	60
<b>DISCUSSION.....</b>	<b>70</b>
A) JUSTIFICATION DU PROJET.....	71
B) RAPPEL DES RÉSULTATS MAJEURS.....	72
C) APPLICATIONS CLINIQUES.....	74
D) LIMITES ET FORCES DE L'ÉTUDE.....	75
<i>Limites</i> .....	75
<i>Forces</i> .....	76
E) AVENUES DE RECHERCHE.....	77
F) CONTRIBUTION PERSONNELLE AU PROJET.....	78
G) CONCLUSION.....	78
<b>RÉFÉRENCES.....</b>	<b>80</b>



## Liste des tableaux

Tableau 1 : Catégories de sévérité de la SVA.....	34
---	----

## Liste des figures

Figure 1 : Graphique représentant les diverses formes de SVA.....16

Figure 2 : Diagramme schématique de l'équation de continuité.....31

## Liste des abréviations

<b>SVA</b>	Sténose de la valve aortique
<b>MCV</b>	Maladie cardiaque valvulaire
<b>GPT</b>	Gradient de pression transvalvulaire
<b>VFST</b>	Vélocité du flux sanguin transvalvulaire
<b>AVA</b>	Aire de valve aortique
<b>REM</b>	Réponse électro-mécanique
<b>ECG</b>	Électrocardiogramme
<b>d-QT</b>	Dispersion de l'intervalle QT
<b>FES</b>	Fraction d'éjection systolique
<b>VG</b>	Ventricule gauche
<b>DC</b>	Débit cardiaque
<b>AVS</b>	Aortic valve stenosis
<b>QTaF</b>	QT interval measured from the onset of QRS complex to the apex of the T-wave and corrected with the Fridericia's correction formula
<b>MQTaF</b>	Mean QTaF measured in the 12 leads
<b>d-QTaF</b>	Dispersion of QTaF
<b>SDQTaF</b>	Standard deviation of QTaF
<b>CVQTaF</b>	Coefficient of variation of QTaF
<b>QTaFV5</b>	QTaF measured in lead V5

## Remerciements

À mon directeur de recherche, Daniel, merci de votre encadrement qui a fait de moi un étudiant plus autonome.

À Nagib Dahdah, merci de m'avoir donné l'opportunité de réaliser ce projet.

Au département de kinésiologie et à la Faculté des études supérieures de l'Université de Montréal, merci pour le soutien financier durant la première année de ma maîtrise.

À Hugo Gravel, coauteur de l'article soumis dans le cadre de ce mémoire, merci pour ta patience et pour le nombre incalculable de fois que tu as refais les tests statistiques.

À ma famille (Louise, François, Philippe-Antoine et Valérie), merci pour votre support, chacun à votre manière.

# Introduction

## La problématique de la sténose aortique

### Prévalence

La sténose de la valve aortique (SVA) est la maladie cardiaque valvulaire (MCV) la plus fréquente en Europe ainsi qu'en Amérique du Nord [1]. Chez les adultes avancés en âge, elle se présente principalement sous forme calcifiée (2-7% de la population de plus de 65 ans, dépendamment des pays) [2, 3]. La sténose aortique est la seconde étiologie en termes de fréquence et la forme qui domine principalement chez les plus jeunes est sa forme congénitale.

Bien que les MCV sont moins communes que les maladies des artères coronaires, l'insuffisance cardiaque ou l'hypertension, des lignes directrices sont requises dans ce domaine puisque les patients atteints de MCV requièrent très souvent une ou des interventions chirurgicales [2, 3]. La prise de décision en matière d'intervention est complexe chez les adultes puisqu'ils sont souvent aux prises avec un nombre important de comorbidités qui contribuent à augmenter le risque péri-opératoire [2, 3]. Il est également difficile d'indiquer le moment le plus opportun pour l'intervention chirurgicale chez les enfants atteints de la forme congénitale compte tenu de la croissance des structures cardiaques.

Un autre aspect important de la MCV est la proportion grandissante de récurrence de MCV chez des patients précédemment opérés et qui se présentent pour des suites post-chirurgicales de leur maladie [4].

Chez l'adulte, la SVA calcifiée est une maladie progressive avec un large spectre de sévérité qui s'étend de la SVA légère sans obstruction du débit cardiaque (DC), appelée la sclérose de valve aortique, jusqu'à la SVA sévère qui comporte une importante obstruction valvulaire nécessitant une intervention chirurgicale [5, 6]. La sclérose de la valve aortique est présente chez 25% des adultes de plus de 65 ans; cependant cette atteinte ne présente pas de symptomatologie clinique et seulement 10% de ces patients progresseront à un stade de SVA ayant un impact hémodynamique [7]. La présence de SVA calcifiée est statistiquement associée avec l'avancée en âge, le sexe masculin, des niveaux de lipoprotéines sériques élevés, le diabète, le tabagisme, le syndrome métabolique ainsi que l'hypertension [8, 9]. Cependant, dès qu'on observe une obstruction de la valve aortique causant une diminution du DC, même très légère, une progression de ce rétrécissement valvulaire paraît inévitable chez la plupart des patients. Statistiquement, la progression hémodynamique moyenne de la SVA représente une augmentation du gradient de pression transvalvulaire de 7 mmHg/année, une augmentation de la vélocité du flux sanguin transvalvulaire (VFST) de 0,3 m/s/année ainsi qu'une diminution de l'aire de valve aortique (AVA) de 0,1 cm<sup>2</sup>/année, bien qu'il existe une grande variabilité individuelle et temporelle [10]. À ce tableau clinique se surajoute une variabilité individuelle substantielle dans la vitesse de progression des paramètres hémodynamiques de la pathologie. L'AVA, le GPT ainsi que la VFST peuvent se détériorer rapidement tandis que la masse, la géométrie et les fonctions systolique et diastolique du VG changent plus lentement [10].

La complexité de cette maladie place donc le clinicien sur des choix qui peuvent se révéler difficile face à l'hétérogénéité de l'histoire de la maladie.

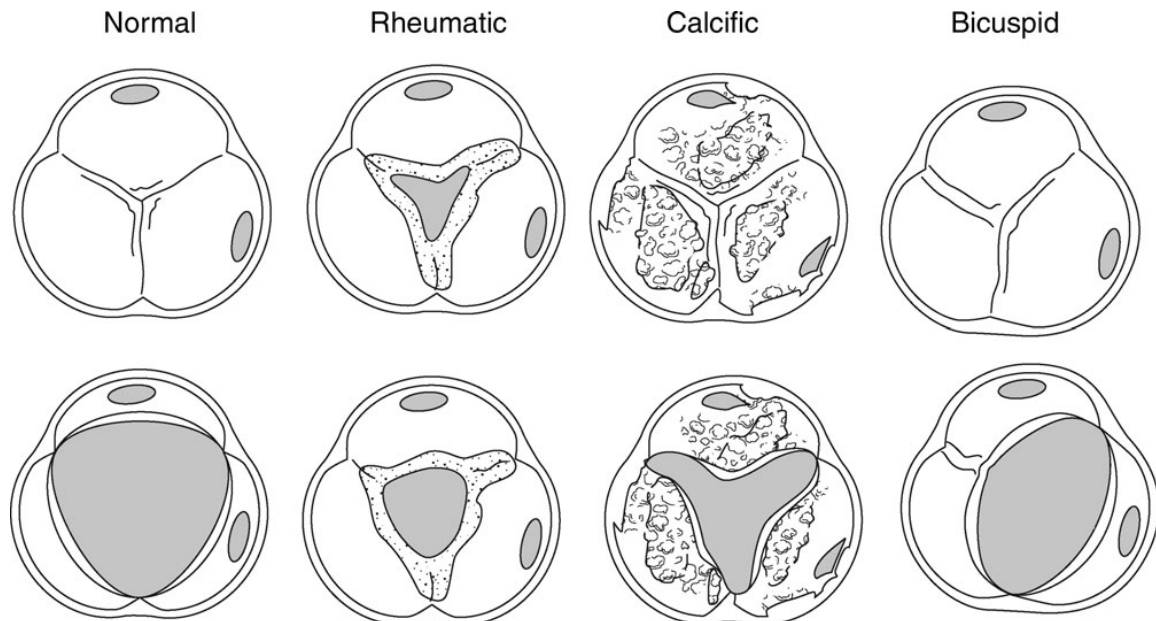


Figure 1 : Graphique représentant les diverses formes de SVA [11]

### Morbidité et mortalité

La SVA calcifiée est une maladie chronique et progressive [1]. Durant une longue période de latence, les patients demeurent asymptomatiques [10, 12-14]. Comme nous l'avons présenté, la durée de la phase asymptomatique varie beaucoup entre les patients. Chez les patients symptomatiques, la mort subite d'origine cardiaque est une cause fréquente de mortalité mais est rare chez les patients asymptomatiques (1% par année), même chez les patients asymptomatiques atteints de SVA très sévère [10, 12-14]. Chez les patients asymptomatiques avec une SVA sévère, la survie moyenne sans évènement

cardiaque rapportée varie de 20% jusqu'à plus de 50% [10, 12-14]. Cependant, les plus bas estimés de survie sans évènement cardiaque doivent être considérés avec prudence puisque des patients de ce groupe ont été opérés en absence de symptômes.

L'apparition des symptômes de la SVA est insidieuse chez la plupart des patients. Elle s'accompagne normalement d'une réduction de la tolérance à l'exercice ou une augmentation de la dyspnée pour un même effort. Les symptômes plus sévères qui suivent à mesure que la physiopathologie évolue de façon significative sont l'insuffisance cardiaque, l'angine et la syncope, qui sont des manifestations tardives des effets de la maladie. Une fois que ces symptômes sont présents, le pronostic se détériore très rapidement.

Selon l'étude de Pellikka & al. [13], chez les patients asymptomatiques, la probabilité de demeurer asymptomatique sans opération était de 82%, 67% et 33% après 1, 2 et 5 ans, respectivement. Cette étude a également fait le constat d'un faible taux de mort subite d'origine cardiaque chez les patients asymptomatiques non-opérés, c'est-à-dire, 11 sur 270 (4,1%) sur 5 ans de suivi. L'âge, l'insuffisance rénale chronique, la sédentarité et la VFST sont des facteurs de prédiction indépendant de mortalité de toute cause confondues chez les patients SVA sévère asymptomatiques [13].

Les SVA légères et modérées ont été beaucoup moins étudiées que les stades plus avancés de la pathologie. Cependant, des patients avec une progression hémodynamique rapide ont été observés. Il y a présentement peu d'information



disponible pour la stratification du risque et une gestion appropriée des patients dans ces stades de la pathologie. La mortalité chez ces patients est 1,8 fois plus élevée que chez des sujets sains appariés pour l'âge et le sexe et selon l'étude de Rosenhek [15], 67 des 171 (39,2%) patients ayant appartenus à ces stades de la SVA ont été opérés ou sont décédés après un suivi moyen de 51 mois. Dans cette même étude, une progression rapide de la sténose modérée et même légère à une sténose hémodynamiquement sévère est commune et a été observée chez 46% des patients.

La SVA congénitale, même sévère, peut demeurer asymptomatique pour de nombreuses années. Les premiers symptômes de la maladie peuvent être la syncope comme conséquence de la diminution de l'éjection systolique ou de l'arythmie ventriculaire. Chez ces patients, la mort subite d'origine cardiaque peut se produire comme résultat d'une fibrillation ventriculaire [16-18].

Dans le groupe d'enfants souffrant de SVA congénitale de l'étude de Piorecka-Macula [19], un gradient de pression plus élevé entre le VG et l'aorte coïncidait fréquemment avec l'observation d'arythmie ventriculaire. L'arythmie ventriculaire était détectée chez 75% des enfants avec une sténose sévère. De façon similaire, l'arythmie ventriculaire était détectée chez 22% des patients SVA modérée et 19% des patients SVA légère.

## Physiopathologie de la sténose de la valve aortique

Chez les jeunes patients souffrant de SVA congénitale, la pathologie est le plus souvent causée par une bicuspidie de la valve aortique [20]. La valve aortique étant normalement tricuspide, la bicuspidie diminue l'aire fonctionnelle de la valve aortique [21]. Chez les patients ayant ce type de malformation valvulaire, la progression de la maladie est plus rapide chez ceux ayant une ligne de fermeture de valve excentrée et lorsque la ligne de fermeture est orientée de façon antéro-postérieure [12]. La malformation valvulaire entraîne une obstruction du débit du VG lors de la systole et peut causer une régurgitation aortique lors de la diastole.

LA SVA chez l'adulte est le plus souvent due à la calcification de la valve aortique [22]. Le premier diagnostic de SVA est souvent fait à l'observation d'un murmure lors de l'auscultation. La calcification est la conséquence d'un processus actif caractérisé par l'accumulation de lipides et l'inflammation [19]. Une fois initiée, la calcification et la fibrose progressive des feuillets valvulaires causent éventuellement une réduction de la mobilité des feuillets valvulaires et donc une obstruction du débit du VG [10, 13, 15]. Cela a pour effet d'augmenter la pression sur les parois du VG lors de la systole, ce qui peut engendrer une hypertrophie du muscle cardiaque. Par ailleurs, une faible pression aortique nuit, entre autres, à la perfusion coronaire et systémique. Le muscle cardiaque possiblement ischémique et/ou hypertrophié peut développer une microarchitecture anormale de ses myocytes et de son tissu connectif et peut ainsi devenir une source potentielle d'arythmies ventriculaires qui peuvent

engendrer la mort subite d'origine cardiaque [23]. Il est également cité dans une revue de littérature [24] que l'accumulation de collagène, au détriment de cardiomyocytes, pouvait causer des arythmies ventriculaires. Les arythmies observées dans cette pathologie sont associées à une durée anormale du potentiel d'action dans les cardiomyocytes [19].

Due à la surcharge de pression sur les parois du VG, il y a une augmentation du contenu en collagène dans le muscle cardiaque chez les patients atteints de SVA. Les changements de la structure myocardique se développent plus fréquemment aux stades plus avancés de la pathologie et sont associés à une diminution de la contractilité du VG [24]. De plus, les concentrations de tissus conjonctifs à travers le myocarde peuvent constituer des centres arythmogènes. Par ailleurs, l'hypertrophie musculaire du VG peut perturber l'électrophysiologie cardiaque à elle seule. En effet, les cardiomyocytes hypertrophiés ont des potentiels d'action prolongés et un seuil diminué pour la tachycardie et la fibrillation ventriculaire [24-26]. Malgré cela, les concentrations de tissus conjonctifs peuvent être un facteur favorable pour la survenue d'arythmies potentiellement mortelles.

Il est difficile d'affirmer hors de tout doute ce qui cause la modulation de la durée du potentiel d'action dans cette pathologie puisque plusieurs facteurs méconnus peuvent influencer les propriétés électrophysiologiques du myocarde.

Par ailleurs, il a été suggéré que la mécanique anormale de contraction vue chez les SVA avec une surcharge de pression sur les parois ventriculaires dérange la

réponse électro-mécanique (REM). Finalement, la surcharge de pression sur le VG produit un potentiel d'instabilité électrique et d'arythmies ventriculaires en étirant exagérément les parois du myocarde [27].

## **Mécanismes électrophysiologiques**

### **Paramètres électrocardiographiques**

Sur l'électrocardiogramme (ECG), le segment QT est mesuré au début du complexe QRS et à la fin de l'onde T. La fin de l'onde T a été définie comme le point où la tangente de la pente descendante la plus prononcée de l'onde T croise la ligne isoélectrique. Cependant, il est également possible d'utiliser l'apex de l'onde T puisqu'il est plus facilement mesurable et permet donc une meilleure concordance inter et intra observateur. Le complexe QRS correspond électrophysiologiquement à la dépolarisation ventriculaire et mécaniquement à la contraction des ventricules (systole). L'onde T correspond électrophysiologiquement à la repolarisation ventriculaire et mécaniquement au remplissage des ventricules (diastole). Plus communément, l'intervalle QT est accepté comme étant une mesure de la durée de la repolarisation ventriculaire. Lorsque l'intervalle QT est mesuré dans les 12 dérivations d'un tracé électrocardiographique, il est alors possible de calculer la dispersion du QT (d-QT). La d-QT est obtenue en soustrayant l'intervalle QT le plus court à l'intervalle QT le plus long. Cela nous donne un indice du synchronisme ou de l'hétérogénéité de la repolarisation ventriculaire à travers le myocarde.

Initialement proposé comme un index de dispersion spatiale de la durée de repolarisation ventriculaire, la d-QT est en réalité un marqueur d'instabilité électrique du myocarde [28] et d'inhomogénéité de la repolarisation myocardique [29] ainsi qu'un prédicteur d'évènements arythmiques [30]. La d-QT reflète la régulation autonome de la fonction cardiovasculaire et une d-QT élevée indiquerait une plus grande variabilité de tonus sympathique et parasympathique au cœur [31]. Chez les patients atteints de SVA, la d-QT de repos est augmentée et est en corrélation positive de façon significative avec l'index de masse du VG ainsi que le GPT [19]. Plusieurs auteurs ont rapporté une corrélation directe entre la prolongation de la d-QT et l'ischémie du myocarde [32]. L'utilité clinique de mesurer les changements de la durée de l'intervalle QT dans l'ECG standard à 12 dérivation est un sujet dont l'intérêt a augmenté dans les deux dernières décennies [33].

### Repolarisation ventriculaire et mouvement anormaux des parois ventriculaires

Chez les patients atteints de maladies cardiaques, le mouvement anormal des parois ventriculaires est un des plus puissants prédicteur clinique de mort subite d'origine cardiaque due aux arythmies [34-37]. Ce qu'on entend par mouvement anormaux des parois ventriculaires, ce sont les réponses mécaniques du myocarde à l'étirement induit par la surcharge de pression. Ce qu'on appelle la REM se produit lorsque la pression intraventriculaire augmente en réponse à

l'obstruction du débit sanguin à la valve aortique. Alors la surcharge de pression intraventriculaire se répercute sur les parois du VG.

La pertinence du REM a été démontré chez l'animal ainsi que chez l'humain [38, 39]. De plus, chez l'humain, l'anormalité des mouvements ventriculaires produit une augmentation de la d-QT [40] puisque la durée du potentiel d'action et donc du temps de repolarisation sont altérés par l'étirement mécanique du ventricule [41]. Dans plusieurs maladies cardiaques, les arythmies sévères sont associées avec une durée anormale du potentiel d'action dans les cardiomyocytes [32, 33, 42-46].

L'étirement des parois du myocarde est un puissant modulateur de la durée du potentiel d'action [39, 47, 48]. Un étirement altéré sur une durée prolongée engendre des changements dans les courants de la membrane qui se repolarise [49]. L'effet de l'étirement myocardique dispersé à travers le myocarde sur la repolarisation dépend du synchronisme relatif du processus de repolarisation [50, 51]. Temporellement, il a également été rapporté que le timing de l'étirement des parois ventriculaires par rapport à la phase du potentiel d'action a un effet important pour le REM [51, 52].

L'effet d'un désynchronisme régional sur les différences régionales de la modulation de la durée du potentiel d'action par l'étirement myocardique a été mis en évidence lors de l'étude du remodelage électrique chez les insuffisants cardiaques avec une asynchronie de l'activation de la contraction du VG [53]. Il est alors possible que chez les patients avec des mouvements anormaux des

parois ventriculaires, l'étirement du myocarde se produit à des moments disparates durant le potentiel d'action et à des sites différents dans le cœur. Cela pourrait causer des effets divergents sur la durée du potentiel d'action ainsi que sur la durée de la repolarisation engendrant ainsi une prolongation à certains sites et un raccourcissement à d'autres.

Cependant, il a été démontré qu'il est trop simple de considérer une dispersion large *per se* comme arythmogène [54]. La dispersion de la repolarisation peut être très grande, mais lorsque la portion myocardique avec une repolarisation retardée est trop petite ou trop grande, il peut ne pas se produire de réentrée. Cette absence de production de réentrée peut arriver soit puisqu'il est impossible de contourner la section à période réfractaire prolongée pour des raisons spatiale ou temporelle, ou puisque la synchronisation de l'impulsion nerveuse n'est pas apte à provoquer une réentrée dans la région avec une période réfractaire normale [55, 56].

De plus, il est important de mentionner qu'il existe une hétérogénéité électromécanique intrinsèque dans le cœur normal [57]. Il existe des différences dans la durée et la morphologie électrocardiographique du potentiel d'action entre les différentes régions du myocarde même sous des conditions physiologiques normales [58-60]. Il existe également des gradients régionaux de contraction et relaxation, par exemple, entre l'endocarde et l'épicarde, l'apex et la base, les ventricules droit et gauche, etc. [60]. De plus, les réponses électrophysiologiques ne sont pas seulement déterminées par l'ampleur du stress mécanique imposé au myocarde, mais dépendent aussi de la compliance

des parois ventriculaires ainsi que de l'hétérogénéité spatiotemporelle du stress mécanique. Dans une étude de Brutsaert [60], des étirements de taille moyenne (10 à 15%) ont induit une excitation focalisée qui pouvait se développer en arythmie réentrante. Contre-intuitivement, lorsque le stress mécanique était amplifié au-delà de cette taille moyenne, la probabilité d'induction d'arythmie diminuait en raison d'une excitation plus synchronisée d'une plus grande région myocardique.

### Mécanismes physiologiques de la réponse électro-mécanique

Il y a plusieurs mécanismes proposés pour expliquer la REM. Premièrement, l'étirement des parois myocardiques module la durée du potentiel d'action en altérant l'activation à l'étirement non sélectif des canaux cationiques ainsi que les canaux sélectif au potassium activés par l'étirement. Le potentiel d'inversion pour les canaux cationiques non sélectifs activés par l'étirement se produit environ à mi-chemin entre le plateau du potentiel d'action et le potentiel de repos de façon à ce que l'étirement qui se produit avant le potentiel d'inversion raccourcit la durée du potentiel d'action tandis que l'étirement se produisant vers la fin du potentiel d'action allonge ce dernier [61].

Les canaux activés par l'étirement sont les candidats les plus probables pour l'expression de la REM puisque ces canaux ouvrent leurs pores en réponse à une déformation mécanique. Dans le cœur, ils sont localisés dans les tubules T [62]. L'activation de ces canaux par l'étirement peut allonger ou raccourcir la



durée du potentiel d'action dépendamment de la synchronisation de l'élément déclencheur mécanique durant le potentiel d'action [63, 64]. Cependant, bien qu'il y ait une quantité considérable de preuves que l'activation des canaux par l'étirement peut engendrer des altérations de l'amplitude et de la durée du potentiel d'action et du potentiel de repos, il y a encore un pas de géant à faire avant de faire le lien direct entre les résultats des recherches sur les cellules et les arythmies observées en clinique.

## **Diagnostic et indications pour intervention chirurgicale**

La SVA est un processus actif de maladie qui peut être ralenti ou dont la progression peut être arrêtée à l'aide d'interventions chirurgicales [65-68]. La décision sur le moment de l'intervention requière une mesure fiable de la sévérité de la maladie ainsi qu'une connaissance de la vitesse de progression hémodynamique et des prédicteurs de conséquences cliniques [10]. L'utilité clinique de mesurer la sévérité de la sténose comporte deux volets : prédire de façon fiable le moment optimal de la chirurgie et s'assurer que la maladie de la valve est bien la cause des symptômes du patient [22].

L'évaluation standard avec échocardiographie de la sévérité de la SVA inclue le mesurage de la VFST, le GPT moyen ainsi que l'AVA [22]. Bien que ces mesures soient adéquates pour prendre des décisions cliniques chez la plupart

des patients, il n'y a pas une seule valeur pour la VFST, le GPT moyen et l'AVA qui peut définir précisément le moment d'apparition des symptômes chez un patient spécifique. La SVA n'affecte pas seulement la valve, mais le système cardiovasculaire en entier, incluant le VG et la vascularisation systémique. Des études prospectives ont toutes trouvé un grand chevauchement entre les mesures hémodynamiques des patients symptomatiques et asymptomatiques [10, 12, 15]. Des mesures plus exhaustives de la pathologie pourraient expliquer ce chevauchement de la sévérité hémodynamique entre les patients qui sont symptomatiques et ceux qui ne le sont pas et pourraient ainsi indiquer le meilleur moment pour le remplacement de valve ou la valvuloplastie aortique par ballon.

L'évolution de la SVA modérée est variable d'un patient à l'autre. Elle peut progresser rapidement et engendrer une SVA sévère et symptomatique comme elle peut être stable et demeurer asymptomatique plusieurs années [15]. Par exemple, dans une étude de Ten Harkel et al. [21], aucune progression hémodynamique ou symptôme n'ont été observés chez 65% des patients avec une SVA, tandis qu'un sous-ensemble de 35% a montré une progression rapide résultant ultimement au besoin d'une intervention chirurgicale. Ces deux sous-ensembles de patients ne pouvaient pourtant pas être différenciés avant la progression de la SVA avec les méthodes présentement utilisées. Il est donc logistiquement et économiquement problématique de faire le suivi de ces patients à un coût optimal sans augmenter le risque de progression de la pathologie ou faire subir le risque d'une opération inutile. Il serait ainsi désirable

de mettre en place des paramètres pouvant évaluer le pronostic de façon plus individuelle chez les patients et ainsi pouvoir optimiser les intervalles de suivi et les stratégies de gestion de la pathologie.

Chez l'adulte, le remplacement de la valve aortique est indiqué lorsqu'il y a présence de symptômes dus à la SVA sévère et chez la plupart des patients asymptomatiques, le risque lié à la chirurgie est plus grand que le risque d'attente sous surveillance [22]. L'attente sous surveillance implique l'éducation du patient par rapport aux symptômes, l'échocardiographie de façon périodique ainsi qu'une modification des facteurs de risque. Beaucoup d'adultes avec une SVA ont des conditions comorbides qui affectent le diagnostic ainsi que la gestion de la maladie de valve, incluant la régurgitation aortique, la dilatation de la racine aortique, l'hypertension, la maladie des artères coronaires, des dysfonctions du VG et plusieurs types d'arythmies.

Finalement, une évaluation complète de la sévérité de la SVA doit inclure un questionnaire attentif de façon à vérifier la présence de symptômes, tels qu'avoir le souffle court, de l'angine, des étourdissements des syncopes. Il faut garder en tête que les patients peuvent nier leurs symptômes puisqu'ils diminuent inconsciemment leurs activités physiques [69].

## Échocardiographie

L'échocardiographie fournit de l'information pertinente sur l'anatomie cardiaque, incluant l'orientation et le positionnement du cœur, le retour veineux, la connexion entre les oreillettes et les ventricules et l'origine des grandes artères. De plus, l'échocardiographie nous permet d'évaluer la morphologie des cavités et des valves cardiaques ainsi que la fonction ventriculaire [20]. L'évaluation de la surcharge ventriculaire ainsi que de l'hypertrophie ventriculaire est d'une importance majeure dans le contexte de la SVA. Il est également important de considérer l'information tirée d'une échocardiographie Doppler qui inclue les données hémodynamiques telles que les gradients de pression à travers un obstacle ou un rétrécissement ainsi que les calculs de vitesse de flux sanguin. L'échocardiographie est la norme pour le diagnostic de la SVA ainsi que pour évaluer le degré de calcification, la fonction ventriculaire, le degré d'hypertrophie ventriculaire ainsi que les lésions associées [1]. Avec l'échocardiographie Doppler, le degré de sévérité de la SVA est déterminé à partir du GPT moyen, la VFST ainsi que l'AVA [70]. L'échocardiographie est également la norme pour le suivi des patients ainsi que pour la détermination du moment d'intervention chirurgicale [1].

## Paramètres Doppler

Voici une description des principaux paramètres hémodynamiques qui sont recommandés pour l'évaluation de la SVA [11] :

Vélocité de flux sanguin transaortique : La vitesse systolique antérograde du sang passant à travers la valve aortique rétrécie est mesurée par échocardiographie Doppler à ondes continues [71-73]. Lors de ce mesurage, il faut prendre soin de bien positionner le patient ainsi que l'appareil de mesure afin de capter la vitesse à un angle parallèle à la valve aortique et la direction du flux sanguin. Seule la VFST maximale est rapportée. Normalement, la moyenne de trois battements cardiaques ou plus est retenue [1].

Gradient moyen de pression transvalvulaire: Représente la différence entre la pression à l'entrée et la sortie de la valve aortique durant la systole [71-73]. Les gradients sont mesurés à partir de l'information sur la vitesse. Le gradient pic est obtenu directement à partir du pic de vitesse et n'ajoute donc pas d'information supplémentaire. Cependant, le calcul de la moyenne du gradient de pression tout au long de la systole dépend de la courbe de vitesse qui varie selon la sévérité de la sténose et du débit sanguin. Ce paramètre fournit de l'information utile dans la prise de décision clinique. Le GPT est calculé en utilisant l'équation de Bernoulli.

Aire de valve aortique : La vitesse ainsi que les gradients de pression dépendent du débit aortique. Pour une surface d'orifice donnée, la vitesse et le gradient augmentent avec une augmentation du débit et diminuent avec une diminution du débit. Le calcul de la surface fonctionnelle de la valve sténosée se base sur le concept que le VES éjecté par les voies d'éjection du VG passe en entier par l'orifice sténosé et donc le volume d'éjection est égal des deux côtés de la valve aortique. Ce principe est utilisé dans l'équation de continuité [74].

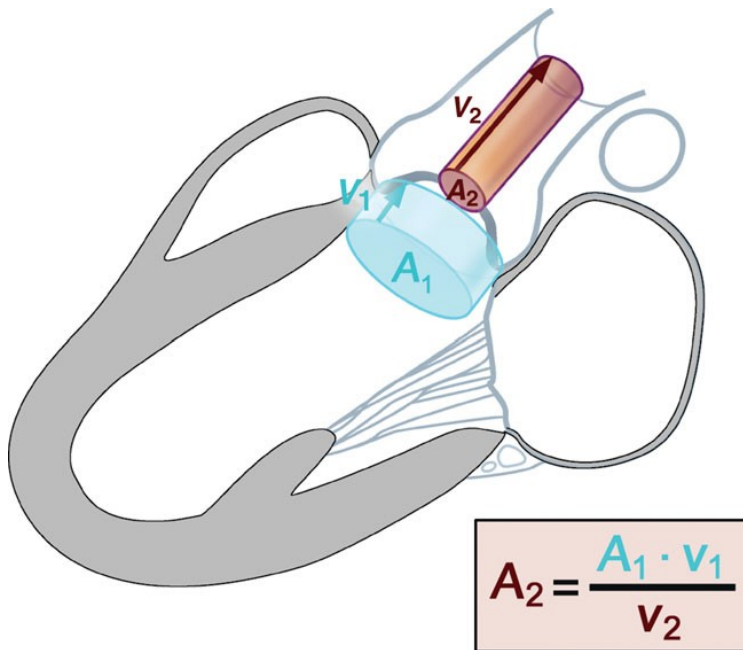


Figure 2 : Diagramme schématisé de l'équation de continuité [74].

A : Aire

v : Vitesse du flux

## Méthodes de traitements

La valvuloplastie aortique par ballon est le traitement d'une valve aortique sténosée en y insérant un cathéter en ballon qui est gonflé dans le but d'augmenter la surface d'ouverture de la valve afin d'augmenter le DC. La valvuloplastie aortique par ballon, décrite pour la première fois au début des années quatre-vingt [75, 76], est une technique largement utilisée pour le traitement de SVA chez l'enfant. De nos jours, elle constitue la procédure thérapeutique de choix dans la plupart des centres pour le traitement de la SVA congénitale [77]. Lorsque cette intervention chirurgicale est basée sur les recommandations actuelles pour la taille du ballon relativement à l'aorte, la valvuloplastie aortique par ballon est une méthode sécuritaire et efficace pour le

traitement de la SVA congénitale [78]. Les résultats par rapport au GPT sont satisfaisants, mais il faut s'attendre à une augmentation progressive de régurgitation aortique ou à un GPT qui requière une réintervention sans chances additionnelles de mortalité ou de morbidité significative. La présence d'une chirurgie aortique antérieure et l'anatomie de la valve sont des facteurs prédisant une moins grande diminution de GPT postopératoire. Le risque de complications péri-opératoires majeures est relié au jeune âge au moment de l'intervention [78]. La capacité d'un petit cœur gauche à supporter la circulation systémique efficacement à court et long termes dépend de la croissance des structures du cœur gauche. Cependant, même si la normalisation de ces structures se produit après la valvuloplastie aortique par ballon, des anomalies fonctionnelles persistantes ou acquises peuvent avoir un impact sur les résultats cliniques à long terme de ces patients.

### Indications pour intervention chirurgicale

La SVA se caractérise par une lente progression suivi d'une détérioration clinique rapide et d'un taux de mortalité élevé lorsque les symptômes se développent. La thérapie médicamenteuse est inefficace et l'intervention chirurgicale est le seul traitement à long terme viable pour ces patients [79]. Traditionnellement, on procède à une dilatation de la valve aortique par ballon chez l'enfant tandis que chez l'adulte, on procède à un remplacement de la valve aortique par une valve artificielle.

Pour certains patients souffrant de SVA, l'indication d'intervention chirurgicale est simple, mais ce n'est pas le cas pour tous les patients. Les patients qui ont une sténose sévère, qui sont symptomatiques et qui ont peu de risques liés à la chirurgie devraient être opérés. À l'autre extrême, si la sténose est légère, le patient est asymptomatique et que de forts risques chirurgicaux sont présents, le patient ne devrait pas être opéré. Cependant, si les paramètres hémodynamiques du patient suggèrent une disparité de sévérité ou une sévérité modérée, la situation est plus compliquée. Le patient est alors dans une zone grise. La stratification du risque chez les patients SVA est encore controversée [79-81]. Si la chirurgie est faite trop tôt, il y a trop de risques péri-opératoires par rapport aux risques de symptômes tandis que si elle est faite trop tard, le patient peut être à un stade de sa maladie où la détérioration myocardique est en partie irréversible [82, 83].

La décision d'intervention dans la SVA nécessite une évaluation attentive du ratio risques-bénéfices en considérant les résultats potentiels de l'intervention, le risque d'évènements indésirables sans intervention ainsi que le risque péri-opératoire [5]. De plus, les symptômes peuvent être dus à des comorbidités telles qu'une maladie pulmonaire ou cardiaque, l'obésité ou simplement à un déconditionnement. La santé générale ainsi que ses comorbidités sont évaluées puisqu'elles sont des facteurs importants dans le processus de décision sur le moment et le type d'intervention [20].



La sévérité de la SVA est catégorisée telle que légère, modérée ou sévère. Cependant, ces catégories sont seulement un cadre de référence puisque ce sont des variables continues. Le commencement des symptômes ne se produit pas à une valeur numérique spécifique et les patients peuvent avoir une VFST, un GPT ainsi qu'une AVA aortique qui appartiennent à des catégories de sévérité différentes. De plus, ces catégories ne considèrent pas la régurgitation aortique ni les dysfonctions du VG et peuvent varier selon le DC ou la pression artérielle [5].

	<b>SVA légère</b>	<b>SVA modérée</b>	<b>SVA sévère</b>
<b>VFST (m/s)</b>	2,6 - 3,0	3 – 4	>4
<b>GPT moyen (mmHg)</b>	<25	25-40	>40
<b>AVA (cm<sup>2</sup>)</b>	>1,5	1,0 – 1,5	<1,0

Tableau 1 : Catégories de sévérité de la SVA [5]

Cependant, une autre façon de prédire les symptômes fait surface. Selon l'étude d'Amato [84], dans un groupe de SVA sévère asymptomatique, un test d'effort sur tapis roulant positif (défini tel qu'une réponse anormale de la pression artérielle, des changements du segment ST ou des symptômes tels qu'une dyspnée limitante, un inconfort à la poitrine, un étourdissement ou une arythmie ventriculaire complexe) peut prédire l'apparition de symptômes. Après 24 mois, seulement 19% de ceux qui ont eu un résultat positif à leur épreuve d'effort sont demeurés en vie, asymptomatiques et non-opérés, en comparaison à 85% pour

ceux qui ont eu un résultat négatif à l'épreuve d'effort. Les études subséquentes ont démontré que les symptômes à l'exercice sont les meilleurs prédicteurs de l'apparition de symptômes chez les SVA, particulièrement chez les patients de moins de 70 ans, chez qui les symptômes de fatigue et d'essoufflement sont plus spécifiques [85].

## **Effets de l'exercice sur la stratification du risque**

Tel que mentionné par Lancellotti [86], le commencement des symptômes chez les patients SVA dépend de la sévérité de la SVA, de la fonction du VG ainsi que de l'état de la circulation périphérique. Lorsque la demande périphérique excède le DC, les symptômes sont plus susceptibles de se produire.

L'étude de Rafique et al. [80] démontre que : 1) l'épreuve d'effort limitée par les symptômes est sécuritaire chez tous les SVA asymptomatiques, 2) un résultat normal à un test d'effort prédit des risques réduits pour des événements cardiaques en comparaison avec un résultat positif et que 3) aucun patient avec un test d'effort normal n'est décédé de mort subite d'origine cardiaque durant le suivi de l'étude. Cette étude s'est penchée sur 491 patients avec une SVA sévère asymptomatique chez lesquels il y a eu au total 9 morts subites d'origine cardiaque ainsi que 208 événements cardiaques.

## L'épreuve d'effort et l'électrocardiogramme

L'épreuve d'effort a un rôle important dans l'évaluation des patients avec des MCV ainsi que dans la prise de décisions cliniques [87]. Puisque les symptômes peuvent se développer lentement et indolamment et qu'ils peuvent ne pas être reconnus par les patients et leur médecin, les réponses symptomatiques et électrocardiographiques à l'effort peuvent aider à identifier les patients qui pourraient bénéficier d'une chirurgie préventive. Le but principal de l'épreuve d'effort est de démasquer de façon objective l'occurrence de symptômes chez les patients qui prétendent être asymptomatiques ou qui ont des symptômes incertains [20]. Ainsi, l'épreuve d'effort apporte une valeur additionnelle pour la stratification du risque chez les patients atteints de SVA [87]. Elle peut également déterminer le niveau d'activité physique autorisé, incluant la participation à des sports.

L'épreuve d'effort avec ECG est contraindiquée chez les patients souffrant de SVA symptomatique, mais est recommandée chez les ceux qui sont asymptomatiques [80, 87].

## Méthodologie du test d'effort avec électrocardiogramme

Premièrement, l'épreuve d'effort devrait être choisi prioritairement au test avec agonistes bêta-adrénergiques puisqu'il est plus physiologique et peut être fait de façon sécuritaire chez la plupart des patients [88]. Les épreuves d'effort les plus fréquentes sont celles sur tapis roulant ou vélo stationnaire et le choix devrait être basé sur l'expérience individuelle ou les limitations orthopédiques du patient.

Chez les SVA sévères asymptomatiques, l'épreuve d'effort devrait être répétée à tous les 6 mois et à tous les ans pour les SVA modérées asymptomatiques. L'épreuve d'effort devrait être faite dans un laboratoire équipé de façon appropriée et en présence d'un médecin afin que les complications potentielles soient traitées efficacement. Les paramètres qui devraient être suivis sont : le temps total d'exercice, la charge de travail maximale, la fréquence cardiaque et la pression artérielle maximales atteintes, un tracé ECG à 12 dérivations ainsi que la raison de l'arrêt de l'effort. Si le test d'effort est fait sur tapis roulant, le protocole de Bruce devrait être administré [89] et les sujets devraient être encouragés à continuer au moins jusqu'à l'atteinte de 90% de la fréquence cardiaque maximale théorique ajustée à l'âge. L'effort doit être arrêté en présence de symptômes. En ces circonstances, l'épreuve d'effort est sécuritaire [10, 90, 91].

Par ailleurs, plusieurs auteurs [84, 86, 90, 92] prétendent que les symptômes induits à l'exercice prédisent des conséquences symptomatiques indépendamment des paramètres d'évaluation de la sévérité de la SVA au repos et que l'épreuve d'effort est un meilleur prédicteur d'apparition de symptômes que l'évaluation clinique de l'échocardiographie au repos.

### Échocardiographie quantitative de stress

L'évaluation de la SVA à l'aide de l'épreuve d'effort avec échocardiographie est techniquement difficile et longue à réaliser [81]. Cependant, l'échocardiographie

de stress a émergé comme une composante importante de l'épreuve d'effort chez les patients souffrants de MCV, avec des applications cliniques pertinentes et établies [87]. L'utilisation versatile de l'échocardiographie de stress peut être personnalisée selon les patients et leurs pathologies. De plus, les changements induits par l'exercice à l'hémodynamisme de la valve ainsi qu'à la fonction ventriculaire, de concert avec l'évaluation de la capacité d'exercice et les réponses symptomatiques à l'effort, fournissent beaucoup d'information diagnostique et pronostique au clinicien, ce qui peut contribuer grandement aux décisions cliniques subséquentes. Cependant, il y a présentement un manque de preuves convaincantes que les résultats de l'échocardiographie de stress mènent à des décisions cliniques qui résultent en de meilleurs résultats pour les patients et donc, des études randomisées à large échelle sont à cet effet nécessaires [87].

### Méthodologie de l'échocardiographie de stress

L'épreuve d'effort doit être limitée par les symptômes afin d'être sécuritaire. L'échocardiographie de stress est réalisée sur vélo dans une position semi-couchée sur une table inclinable, ce qui permet une examination 2D ainsi que l'utilisation combinée du Doppler. La charge de travail initiale de 25W augmente de 25 W à toutes les 2 minutes. La pression artérielle, la fréquence cardiaque, les symptômes ainsi qu'un ECG à 12 dérivations sont enregistrés à la fin de tous les paliers. Le test d'exercice est considéré anormal à la suite d'une de ces anomalies : angine, dyspnée, dépression de 2 mm du segment ST 80 ms après

le point J, chute ou faible (20 mmHg) augmentation de pression artérielle systolique comparée à la pression de repos ou une arythmie significative. Chaque mesure doit représenter une moyenne d'au moins 3 cycles cardiaques [93].

### Utilité du Doppler

L'étude de Lancellotti & al. [86] est la première à démontrer que l'échocardiographie Doppler à l'exercice a une importance pronostique et fournit de l'information additionnelle par rapport à l'échocardiographie Doppler au repos chez les patients asymptomatiques avec une SVA sévère. Les résultats de cette étude indiquent que les patients subissant une plus grande augmentation de GPT moyen à l'effort sont plus à risque d'évènements cliniques. D'ailleurs, de ceux qui ont eu une forte augmentation de GPT moyen, seulement la moitié avait une faible AVA. Cela suggère que l'échocardiographie Doppler à l'exercice peut aider à faire la lumière sur la véritable sévérité hémodynamique de la lésion. En fait, la plus forte augmentation de GPT reflète une plus petite compliance des feuillets de la valve, une plus faible augmentation de l'AVA à l'exercice et donc, une SVA plus sévère [94].

## Bénéfices de l'exercice pour l'optimisation de la stratification du risque

Il existe une littérature exhaustive sur l'utilité de l'épreuve d'effort à prédire l'apparition des symptômes. En effet, en augmentant la demande hémodynamique, l'épreuve d'effort induit des symptômes qui peuvent être invisibles au repos et peut ainsi être un excellent prédicteur d'évènement clinique chez les patients qui prétendent être asymptomatiques. De tels patients limitent inconsciemment leurs activités physiques parallèlement à la progression de la SVA et un test d'exercice pourrait révéler leurs symptômes [80]. L'épreuve d'effort ayant fait ses preuves en tant que bon indicateur d'évènement clinique [85], il y a une incertitude sur les paramètres les plus utiles à cet effet. De plus, il est important de démasquer les symptômes le plus rapidement possible puisqu'il a été suggéré que lors de l'utilisation d'une stratégie d'attente des symptômes, certains patients pouvaient être opérés trop tard dans l'évolution de leur pathologie, à un stade où les dommages sur le myocarde peuvent être au moins en partie irréversibles [82, 83, 95-97].

Il est cependant important de garder en tête que l'épreuve d'effort n'est pas réalisable avec tous les patients. En effet, elle est contraindiquée chez les patients déjà symptomatiques avec SVA sévère puisque l'augmentation de la demande métabolique combinée avec l'incapacité à augmenter suffisamment le DC peut causer des effets indésirables graves [81]. Il doit également être soulevé que l'épreuve d'effort n'est pas réalisable chez tous les patients sans symptômes cardiaques. De plus en plus de patients ne sont pas en mesure de se soumettre

à l'épreuve d'effort à cause de conditions extracardiaques (orthopédique, vasculaire, respiratoire, obésité, etc.). Ils peuvent même avoir un risque substantiellement augmenté de morbidité ou mortalité due à une condition autre que la SVA (e.g. maladie pulmonaire, insuffisance rénale, diabète, etc.) [98, 99]. L'information fournie par l'épreuve d'effort ainsi que l'échocardiographie d'effort peut améliorer la stratification du risque et aider à identifier plus rapidement les patients qui pourraient bénéficier d'une chirurgie précoce [88].

### Changements induits à l'exercice sur les paramètres sténotiques

Une augmentation marquée du GPT à l'exercice peut indiquer la présence de SVA sévère ou calcifiée, i.e. une valve avec une petite AVA fonctionnelle au repos et une faible compliance à l'exercice (peu ou pas d'augmentation de l'AVA lors de l'augmentation du débit aortique). Cependant, les patients avec une petite AVA peuvent voir leur AVA fonctionnelle augmenter substantiellement à l'effort en présence d'une bonne compliance résiduelle de la valve aortique, ce qui limite donc l'augmentation du GPT à l'exercice [81]. Ces patients avec une réserve d'ouverture valvulaire résiduelle à l'effort ont plus de chance d'avoir une meilleure capacité d'exercice et un meilleur pronostic lorsque comparés avec des patients SVA sévère et calcifiée. Puisque le GPT dépend du DC, l'amplitude d'augmentation du DC peut influencer l'interprétation de l'augmentation en GPT à l'effort. Donc, un patient avec une fonction amoindrie du VG et donc un DC diminué à l'exercice pourrait expérimenter une faible augmentation en GPT malgré la présence de SVA sévère et/ou calcifiée. Le GPT devrait donc être



interpréter à la lumière de l'augmentation du DC induit à l'épreuve d'effort. Finalement, les changements en compliance et résistance artérielle peuvent potentiellement influencer le comportement de l'AVA ainsi que du GPT durant l'effort [100, 101].

### Paramètres fonctionnels du ventricule gauche à l'exercice

Clyne et al. [91] a observé que la fraction d'éjection systolique (FES) du VG peut diminuer lors d'un test d'exercice avec angiographie isotopique chez des patients SVA asymptomatiques. Une réponse anormale du VG à l'exercice peut être corrélée avec la présence de symptômes limitants à l'exercice ainsi qu'à des évènements cliniques dans cette population de patients [102]. D'une perspective physiopathologique, si l'excès de volume télé-diastolique causé par la SVA excède les mécanismes compensatoires du VG, il est probable que la FES du VG n'augmentera pas ou pourrait même diminuer à l'exercice. Un tel comportement de la FES à l'exercice pourrait prédire un moins bon pronostic. Le comportement de la fonction systolique du VG et donc l'augmentation du DC à l'effort sont probablement déterminés par l'interaction entre la sévérité hémodynamique de la sténose ainsi que la réserve contractile du VG. Ces paramètres peuvent être affectés par plusieurs facteurs, incluant l'âge, le sexe, la durée de la maladie, la présence de maladie des artères coronaires concomitante, une compliance artérielle réduite ou une résistance augmentée du système vasculaire [103]. Les patients qui ont une SVA de façon non-congénitale et depuis longtemps ont donc plus de probabilité d'avoir une structure et une

fonction myocardiques détériorées et donc une réponse fonctionnelle anormale à l'exercice.

### Enjeux du projet

La gestion clinique des patients atteints de SVA asymptomatique demeure controversée [119]. L'intervention chirurgicale n'est pas recommandée avant l'apparition des symptômes puisque les risques associées peuvent être de plus grande importance que ceux d'une SVA asymptomatique [90, 104, 105]. Cependant, attendre l'apparition des symptômes peut être dangereux. Les différents tests d'effort avec échocardiographie et ECG peuvent être des meilleurs prédicteurs d'évènements cliniques [84], bien qu'il y ait une incertitude sur quels paramètres sont les plus utiles afin d'optimiser la stratification du risque [10, 84, 106]. Voilà pourquoi nous avons évalué les paramètres électrocardiographiques de repolarisation cardiaque chez des enfants souffrant de SVA congénitale. Nous cherchons à déterminer des paramètres à l'effort qui peuvent permettre de prédire l'apparition de symptômes et ainsi d'améliorer la détermination de l'indication pour une éventuelle intervention chirurgicale dans cette population.

# Exercise-induced ventricular repolarisation modification in moderate congenital aortic valve stenosis

Elsevier Editorial System(tm) for American Journal of Cardiology  
Manuscript Draft

Manuscript Number:

Title: Exercise-induced ventricular repolarisation modification in moderate congenital aortic valve stenosis

Article Type: Full Length Article

Keywords: aortic stenosis, exercise test, d-QT, QTc, ventricular repolarisation

Corresponding Author: Dr. Nagib Dahdah, MD

Corresponding Author's Institution: CHU Sainte-Justine

First Author: Louis-Simon Beauséjour

Order of Authors: Louis-Simon Beauséjour; Hugo Gravel; Wadi Mawad; Daniel Curnier; Nagib Dahdah, MD

**Abstract:** INTRODUCTION: Pressure overload increases in patients with moderate aortic valvular stenosis (AVS) during acute exercise. In the absence of symptoms, it remains difficult however, to discriminate patients for surgery based only on pressure overload. Other parameters, such as the dispersion of ventricular repolarisation (d-QT), which reportedly increases with the transvalvular pressure gradient, have not been fully studied in AVS. OBJECTIVE: Determine the pattern of QT and d- QT response to exercise testing in children with moderate AVS to evaluate the impact of pressure overload from an electrophysiological perspective. MATERIALS AND METHODS: 15 moderate AVS patients were compared to 15 controls paired for age ( $14.8 \pm 2.5$  vs.  $14.2 \pm 1.5$  years old) and gender (66.7% male). All subjects underwent exercise stress testing with 12-lead ECG recording. QT was measured from the onset of QRS to the apex (QTa) at rest, peak exercise, 1 and 3 minutes of recovery. QT was corrected using the Fridericia equation and d-QT was calculated. RESULTS: Resting QTc was similar among the study groups, but increased significantly in AVS in comparison to the control group at maximal effort ( $p=0.004$ ) and after 1 ( $p<0.001$ ) and 3 ( $p<0.001$ ) minutes of recovery. A significant interaction was identified between groups for d-QT ( $p=0.034$ ) and post-hoc tests revealed a significant difference only at rest ( $p=0.001$ ). CONCLUSIONS: Ventricular repolarisation abnormalities can be unmasked and highlighted by the assessment of electrical repolarisation during exercise challenge in asymptomatic moderate AVS. Using QT response to exercise could be beneficial for better optimisation of risk stratification in these patients.

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Pressure overload increases in patients with moderate aortic valvular stenosis (AVS) during acute exercise. In the absence of symptoms, it remains difficult however, to discriminate patients for surgery based only on pressure overload. Other parameters, such as the dispersion of ventricular repolarisation (d-QT), which reportedly increases with the transvalvular pressure gradient, have not been fully studied in AVS. **OBJECTIVE:** Determine the pattern of QT and d-QT response to exercise testing in children with moderate AVS to evaluate the impact of pressure overload from an electrophysiological perspective. **MATERIALS AND METHODS:** 15 moderate AVS patients were compared to 15 controls paired for age ( $14.8 \pm 2.5$  vs.  $14.2 \pm 1.5$  years old) and gender (66.7% male). All subjects underwent exercise stress testing with 12-lead ECG recording. QT was measured from the onset of QRS to the apex (QTa) at rest, peak exercise, 1 and 3 minutes of recovery. QT was corrected using the Fridericia equation and d-QT was calculated. **RESULTS:** Resting QTc was similar among the study groups, but increased significantly in AVS in comparison to the control group at maximal effort ( $p=0.004$ ) and after 1 ( $p<0.001$ ) and 3 ( $p<0.001$ ) minutes of recovery. A significant interaction was identified between groups for d-QT ( $p=0.034$ ) and post-hoc tests revealed a significant difference only at rest ( $p=0.001$ ). **CONCLUSIONS:** Ventricular repolarisation abnormalities can be unmasked and highlighted by the assessment of electrical repolarisation during exercise challenge in

asymptomatic moderate AVS. Using QT response to exercise could be beneficial for better optimisation of risk stratification in these patients.

KEY WORDS: Congenital aortic valve stenosis, exercise test, d-QT, QTc,

**Abbreviation list:**

AVS: Aortic valve stenosis

d-QT: QT dispersion

QTaF: QT interval measured from the onset of QRS complex to the apex of the T-wave and corrected with the Fridericia's correction formula.

MQTaF: Mean QTaF measured in the 12 leads.

d-QTaF: Dispersion of QTaF

SDQTaF: Standard deviation of QTaF

CVQTaF: Coefficient of variation of QTaF

QTaFV5: QTaF measured in lead V5.

## INTRODUCTION

In congenital aortic valve stenosis (AVS), left ventricular outflow obstruction during systole leads to an increase in left ventricular pressure with subsequent hypertrophy of the cardiac muscle [1]. The hypertrophied myocardium with abnormal microarchitecture of myocytes and connective tissue becomes a potential source of ventricular cardiac arrhythmias that can lead to sudden death [1, 2].

Currently, echocardiography at rest is the primary method used to diagnose and longitudinally assess congenital AVS, upon which, the indication for intervention is largely based [3]. Although different severity classifications coexist [3-6], the three main parameters that are favoured are aortic jet velocity (m/s), mean transvalvular pressure gradient (mmHg) and functional valve area (cm<sup>2</sup>) [4].

In the pediatric age group, mild AVS typically shows a slow progression during infancy, childhood and adolescence whereas significant mortality is reported in neonates with severe AVS [7]. This leaves children with moderate AVS in the gray zone. On one hand, QT dispersion (d-QT), a marker of myocardial electrical instability [8] and inhomogeneity of myocardial repolarisation[9], is also a predictor of arrhythmic events[8]. In AVS, resting d-QT is increased with significant positive correlations with left ventricular mass index

and pressure gradient [1]. From the pediatric perspective, significantly increased d-QT and JTd were recorded in neonates with pressure overload due to isolated severe aortic coarctation but normal left ventricular geometry otherwise.[10]

On the other hand, exercise testing is useful for risk stratification and unmasking cardiac symptoms that are not detected at rest [11]. Several studies in the adult suggest that exercise testing may provide incremental prognostic value beyond what can be obtained from the clinical evaluation of the patient in resting condition [11-14], which could be particularly helpful in valvular disease [15]. Based on these observations, the present study investigated the pattern of QT and d-QT response to exercise challenge in children with moderate AVS to evaluate the possibility of unmasking electrophysiological alteration non evaluable at rest otherwise. We hypothesized that exercise induces QT modifications in congenital moderate AVS.

## **MATERIALS AND METHODS**

### *Study population*

The study is a retrospective analysis of data formerly obtained for clinical indications, carried out in our Division of Pediatric Cardiology. Institutional approval was obtained prior to the conduct of the study. Exercise tests included in our study were completed between January 2009 and September 2013. Exercise tests performed by isolated asymptomatic moderate AVS patients and

matching the following criteria were included : 1) Completion of the test until exhaustion as perceived by the patient; 2) Patient not under cardiovascular or pulmonary medication; 3) Patient with absent or mild to moderate aortic regurgitation; 4) Absence of or presence of trivial mitral, pulmonary, or tricuspid valve stenosis and / or regurgitation; 5) Patient free of acute or chronic cardiopulmonary ailments; 6) ECG tracings where QT intervals could be reliably measured in a minimum of 8 leads [16] at rest, peak exercise, 1 minute and 3 minutes of recovery. Finally, both native and previously dilated isolated AVS during infancy were accepted for the study.

The control group was age and sex matched to AVS subjects among a clinical pediatric population referred to our division for non-specific chest pain or dyspnea, who had normal physical examination and echocardiography examination, and normal resting and exercise electrocardiography (no ischemic changes or arrhythmia). Exclusion criteria consisted of pre-existing arrhythmia, metabolic disease, cardiopulmonary conditions limiting exercise capacity, cardiovascular medication or medication affecting the circulatory system. Subjects who experienced chest pain during the test and those who exhibited ST segment change or significant arrhythmia were also excluded from the control group.



### ECG measurements

All exercise tests were performed by experienced staff using the Bruce protocol [17] on a *GE Case P2 series* system (Milwaukee, Illinois, USA) for continuous 12-lead ECG monitoring set at 25 mm/s paper speed. Selected ECG tracings were scanned with a resolution of 200 pixels per inch. Manual readings were made on a computer screen with magnified ECG images, using *Adobe Photoshop* software (Adobe System Inc., USA). All interval measurements were performed by a single trained observer at rest, peak exercise, and at 1 minute and 3 minutes into recovery. QT interval was measured from the onset of QRS to the apex of T wave (QTa), which is a recognized reliable parameter for QT analysis upon exercise [18]. When noticeable, the U wave was not included in the QT interval. QT duration was disregarded in the leads where T wave was isoelectric, or when preceded by the occasional ectopic beats. For each assessed QT, the preceding RR interval was measured to calculate corrected QT intervals. We subsequently applied the Fridericia correction formula [19] to the various stages of exercise ECG tracings. Hence, the corrected QT dispersion (difference between the longest and the shortest QT among the measurable leads) using the Fridericia equation was applied to the various exercise stages [20].

The following are the resulting QT interval abbreviations: QTa with Fridericia's correction (QTaF), MQTa interval (sum of the QTa segments divided by the

number of readable leads) with Fridericia's correction (MQTaF) and dispersion of QTa with Fridericia's correction (d-QTaF).

### Statistical analysis

The Mann-Whitney rank-sum test was used for comparison of baseline variables between groups. For most exercise variables, data distributions were significantly different from normal as assessed by the Shapiro-Wilks' test, the variables displaying skewed distributions. A log-transformation was applied to those variables, effectively reducing the skewness of distributions. Exercise variables were then compared by computing repeated measures ANOVA. Greenhouse-Geisser's adjustment of degrees of freedom was used when Mauchly's test for sphericity of data was significant. When significant interactions were identified by the ANOVA, multiple comparisons were computed using Bonferroni's adjustment for  $\alpha$ . Continuous variables are reported as mean  $\pm$  standard deviation of untransformed data. Proportions are reported as count (percentage). All statistics were made with IBM SPSS software version 20. For all tests, a p-value  $<0.05$  was considered significant.

## RESULTS

### Characteristics of study groups

There were 15 moderate AVS patients included in the study for which peak pressure gradient ( $PG_{\text{peak}}$ ) was  $51.2 \pm 9.2 \text{ mmHg}$  and mean pressure gradient ( $PG_{\text{mean}}$ ) was  $27.7 \pm 4.8 \text{ mmHg}$ . From those 15 patients, 1/15 had no aortic insufficiency, 10/15 had mild aortic insufficiency and 4/15 had mild to moderate aortic insufficiency. Controls were 15 age and sex matched healthy subjects. There were no significant differences between the groups in terms of weight and height percentiles [21] and body mass index. All subjects were Caucasians. No subject among both groups had a resting QT abnormality according to pediatric reference values [22]. Similarly, resting QTc was comparable between groups. Detailed basic characteristics are summarized in table 1.

### Readability of the ECG tracings

QT and RR intervals could be reliably determined in all of the leads in the AVS group. There were more than 10 readable leads in 52/60 (86.7%) studied ECG tracings and more than 8 readable leads in the remaining 8/60 (13.3%). Therefore, all ECG studies were compatible for analysis.

### Exercise response patterns

All subjects completed the test within the normal limits for age [23], endurance time was  $12.6 \pm 2.8$  in the AVS group compared to  $12.4 \pm 2.2$  in the control group ( $p=0.870$ ). In contrast, the peak heart rate (% of theoretical maximum heart rate) was significantly lower in AVS  $88.4 \pm 6.9$  compared to controls  $93.9 \pm 5.7$  ( $p=0.037$ ), despite achieving a normal endurance time in all. No study subject exhibited significant ST-segment changes, T wave abnormalities or clinical signs of ischemia along the exercise challenge. There was no statistically significant difference in RR interval between the study groups at rest or at any subsequent stage of the test, including recovery (repeated measures ANOVA;  $p=0.596$ ).

### Repolarisation parameters

Exercise-induced MQTaF was statistically different between groups (repeated measures ANOVA;  $p<0.001$ ) (Table 2). Whereas baseline values were comparable at rest ( $p=0.501$ ), MQTaF remained significantly elevated in the AVS group in the subsequent stages, including peak exercise ( $273.0 \pm 20.7$  vs.  $251.9 \pm 16.2$ ;  $p=0.004$ ), 1 minute into recovery ( $270.1 \pm 17.2$  vs.  $248.6 \pm 11.8$ ,  $p<0.001$ ) and 3 minutes into recovery ( $294.9 \pm 19.3$  vs.  $268.1 \pm 11.9$ ,  $p<0.001$ ) (Figure 1). Similarly, QTaF in V5 was statistically different between groups (repeated measures ANOVA;  $p<0.001$ ) (Table 2). Whereas baseline values were comparable at rest ( $p=0.498$ ), QTaF in V5 remained significantly elevated in the AVS groups in the subsequent stages, including peak exercise ( $276.6 \pm 24.7$  vs.  $256.1 \pm 23.8$ ,  $p=0.036$ ), 1 minute into recovery ( $265.9 \pm 24.0$  vs.  $251.8 \pm 16.6$ ,

p=0.045) and 3 minutes into recovery (298.2 ±23.7 vs. 269.8 ±15.4, p=0.001). The d-QTaF yielded a different pattern instead (Figure 2), despite an interaction between groups for different exercise stages (repeated measures ANOVA; p=0.034). In essence, the statistically significant difference between groups was obviated with a higher measurement in AVS at rest (p=0.001), a trend of higher values at 1 minute into recovery (p=0.069), but no significance at 3 minutes into recovery (p=0.142). Moreover, in the control group, d-QTaF was significantly increased at peak exercise compared to other stages (p<0.001 vs. baseline, p=0.004 and 0.002 vs. 1 min and 3 min into recovery), while no significant differences in d-QTaF were observed among stages in the AVS group. QT dispersion analyzed according to two other indices, the standard deviation (SDQTaF) and the coefficient of variability (CVQTaF), yielded a similar pattern to d-QTaF, i.e. higher values at rest in AVS and no significant differences between groups at peak exercise and during recovery (Table 3).

## **DISCUSSION**

We have validated our hypothesis that exercise induces QT modifications in congenital moderate AVS. In this study, we have measured ECG parameters at rest and during an exercise stress test, allowing us to unmask electrophysiological abnormalities of ventricular repolarisation that were invisible at rest. We have shown that in moderate congenital AVS, exercise induces

increased corrected QT interval at peak effort and during recovery compared to the control group, while QT interval is similar with control group at rest. Few studies have used exercise ECG in children with congenital AVS. The results we obtained are consistent with theirs [24, 25].

To our knowledge, two groups [24, 25] reported exercise stress testing with ECG assessment of dynamic QT changes in children with mild and moderate congenital aortic stenosis. Both of them showed no statistically significant differences in QT intervals between patients and control groups at rest whereas in the first study [24], the mean QT during exercise challenge was significantly longer in congenital AVS group than in the controls ( $p < 0.05$ ) but the measures were not corrected for heart rate. Otherwise, in the second study [25], longer QT intervals in AVS were calculated at various, comparable heart rates of  $140 \pm 5$  bpm ( $p < 0.001$ ),  $160 \pm 5$  bpm ( $p < 0.001$ ) and  $180 \pm 5$  bpm ( $p < 0.001$ ). In our study, corrected QT interval at rest was comparable between the study groups. In addition, we were able to uncover statistically significant differences during exertion and upon recovery. In the two previous studies RR and QT intervals were only measured in leads II and  $V_6$  as opposed to 12-lead assessment in our series. Our results are consistent with the reported findings with the benefit of studying the repolarisation dispersion as well as reducing the potential bias associated with a selected lead. Therefore, our results could be more representative of the whole ventricle's repolarisation duration.

The observed repolarisation modifications may happen when the hemodynamic demand is higher and more stress is put on the myocardium walls. In AVS, the narrowing of the aortic valve induces pressure overload on the left ventricular walls and even more during exercise. Such mechanism causes mechanical stress and stretching of the ventricular walls. The stretched myocardium induces electrical instability which has been experimentally observed in terms of increased dispersion of refractoriness and repolarisation [26]. This mechano-electric feedback mechanism, by which mechanical strain influences the electrophysiology of the myocardium, is now well established at all levels from cell to man [27-32]. This alteration of action potential duration (APD) and refractoriness has been proposed to be induced by mechanical stretch through stretch activated channels [33, 34] or by influencing calcium cycling [34, 35]. It has been suggested that such an effect on refractoriness could be an arrhythmogenic mechanism, particularly if regional variations in APD manifest within the myocardium [34]. This lengthening of APD, and therefore, of repolarisation, can be assessed by measuring QT interval. A long QT interval indicates that cardiac repolarisation is long and may induce sudden death through serious arrhythmias [25]. Therefore, we used exercise testing, during which myocardial mechanical stress is higher due to a greater hemodynamic demand, to identify patients whose risk of arrhythmias may be enhanced by altered repolarisation duration. However, although there are evidences of mechano-electric feedback in AVS [26], there is still a leap of understanding between cellular findings and clinical arrhythmias. We cannot state beyond doubt

that our results are due to this mechanism, but we can affirm that the increased ventricular repolarisation duration in our subjects during exercise testing suggests a greater electrical instability.

In addition to an increased QTc during exercise, we report an elevated resting QT dispersion in our sample of AVS patients. QTc dispersion is thought to reflect the autonomic regulation of cardiovascular function, with an increased dispersion as a response to higher sympathetic and lower parasympathetic input to the heart [36]. Furthermore, our study identifies a blunted response of QTc dispersion to exercise in moderate AVS. This phenomenon was previously described in children following Kawasaki disease [37]. QTc dispersion has been reported to increase during exercise in healthy adults and to decrease towards baseline values during recovery [38], while the pathologic QTc response has been mostly studied in coronary artery disease and is still equivocal, since it has been shown either to increase or remain unchanged from rest to peak exercise [38, 39]. Therefore, the significance of a blunted response of QTc dispersion to exercise remains to be elucidated.

Risk stratification in the AVS patients is still controversial [40-42]. There has been a lot of investigation on the asymptomatic severe AVS in the adult and elderly population but very few in the young. In the adult population, aortic valve replacement is recommended in patients with severe AVS and any symptoms related to AVS, level of recommendation 1B, and in asymptomatic with severe



AVS and abnormal exercise test showing symptoms on exercise clearly related to AVS, level of recommendation 1C [3]. Moreover, aortic valve replacement is not recommended in the early stages of AVS and before symptom onset because the associated risk could outweigh those of asymptomatic aortic stenosis [40]. In a paper by Bartz et al. [43], they found slow progression of mild AVS whereas significant mortality in infants with severe AVS was observed. However, although the majority (65%) of children with moderate AVS showed no progression over time, the remaining 35% showed rapid progression, ultimately needing intervention. In this study, those two subsets of moderate AVS could not be distinguished from each other. This emphasizes the need to improve the indication of intervention parameters beyond what can be obtained with echocardiography at rest. On the other hand, it has been suggested that conservative indications for aortic valve replacement may indicate the surgical intervention at a stage of the disease where myocardial impairment is, at least in part, irreversible [44, 45].

Extensive literature can be found about the usefulness of exercise testing in predicting the onset of symptoms. By increasing the hemodynamic demand, exercise testing induces symptoms who may be invisible at rest and could therefore be a strong predictor of clinical events in patients who claim to be asymptomatic. Such patients unconsciously limit their physical activity secondarily to progressing AVS and the exercise test could be of value in unmasking their symptoms [41]. Exercise testing is proven to be a good predictor

of clinical outcome [11]. However, there is uncertainty about which specific parameters are most useful. In our study, none of our subjects had a positive stress test. However, we observed exercise-induced electrophysiological modification of repolarisation in the AVS group solely. Accordingly, some have suggested that a longer QT interval of moderate aortic stenosis cases compared to normal children during exercise could be interpreted as the first sign of myocardial alteration and could lead to fatal ventricular arrhythmias and sudden death [25]. However, there is no clear indication so far that the risk of serious arrhythmias is increased in patients with mildly long QT intervals measured solely during exercise.

There is added value of attributing the ECG alterations to the aortic valve stenosis in our study, since due to their young age, our subjects have less comorbidities as they are not afflicted by the chronicity of classical cardiovascular diseases and risk factors. It is less likely that factors other than the isolated congenital stenosis affect the electrophysiology of the myocardium. Furthermore, Nigro & al. [10] showed significantly increased QT dispersion in newborns with isolated coarctation and normal left ventricular geometry, yet they had no other obvious reason for such anomalies beyond elevated myocardial pressure load.

### Study limitations

The small number of subjects represents the first limitation of this study. It would have been sound to compare data from subjects with severe AVS as well,

nevertheless, there is little indication and a greater risk to perform a stress test in such population. Finally, based on our study we cannot state that increased ventricular potential duration evaluated by QT interval during peak exercise and recovery reflects increased risks of serious arrhythmias at rest. In the future, we plan to combine 24h Holter monitoring for this purpose.

### Conclusion

Exercise challenge uncovers ventricular repolarisation abnormalities, otherwise undetectable at rest, in the absence of ischemic changes in children with moderate congenital AVS. This information should be further assessed in a larger group for a better risk stratification of children with moderate asymptomatic congenital AVS.

### **ACKNOWLEDGEMENT**

The study was part of the master's thesis of Louis-Simon Beauséjour, B.Sc.

## REFERENCES

1. Piorecka-Makula, A. and B. Werner, *Prolonged QT dispersion in children with congenital valvular aortic stenosis*. Med Sci Monit, 2009. **15**(10): p. CR534-538.
2. Kremer, R., *Arrhythmias in the natural history of aortic stenosis*. Acta Cardiol, 1992. **47**(2): p. 135-40.
3. Taylor, J., *ESC/EACTS Guidelines on the management of valvular heart disease*. European Heart Journal, 2012. **33**(19): p. 2371-2.
4. Baumgartner, H., et al., *Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice*. Journal of the American Society of Echocardiography, 2009. **22**(1): p. 1-23; quiz 101-2.
5. Vahanian, A. and C.M. Otto, *Risk stratification of patients with aortic stenosis*. European Heart Journal, 2010. **31**(4): p. 416-23.
6. Bonow, R.O., et al., *2008 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons*. Circulation, 2008. **118**(15): p. e523-661.
7. Ten Harkel, A.D., et al., *Congenital valvular aortic stenosis: limited progression during childhood*. Archives of Disease in Childhood, 2009. **94**(7): p. 531-5.
8. Guiraud, T., et al., *Long-term exercise-training improves QT dispersion in the metabolic syndrome*. International Heart Journal, 2010. **51**(1): p. 41-6.

9. Darbar, D., C.J. Cherry, and D.M. Kerins, *QT dispersion is reduced after valve replacement in patients with aortic stenosis*. *Heart*, 1999. **82**(1): p. 15-8.
10. Nigro, G., et al., *Heterogeneity of ventricular repolarization in newborns with severe aortic coarctation*. *Pediatric Cardiology*, 2012. **33**(2): p. 302-6.
11. Das, P., H. Rimington, and J. Chambers, *Exercise testing to stratify risk in aortic stenosis*. *European Heart Journal*, 2005. **26**(13): p. 1309-13.
12. Amato, M.C., et al., *Treatment decision in asymptomatic aortic valve stenosis: role of exercise testing*. *Heart*, 2001. **86**(4): p. 381-6.
13. Alborino, D., et al., *Value of exercise testing to evaluate the indication for surgery in asymptomatic patients with valvular aortic stenosis*. *Journal of Heart Valve Disease*, 2002. **11**(2): p. 204-9.
14. Lancellotti, P., et al., *Prognostic importance of quantitative exercise Doppler echocardiography in asymptomatic valvular aortic stenosis*. *Circulation*, 2005. **112**(9 Suppl): p. I377-82.
15. Pierard, L.A. and P. Lancellotti, *Stress testing in valve disease*. *Heart*, 2007. **93**(6): p. 766-72.
16. Hnatkova, K., et al., *Adjustment of QT dispersion assessed from 12 lead electrocardiograms for different numbers of analysed electrocardiographic leads: comparison of stability of different methods*. *British Heart Journal*, 1994. **72**(4): p. 390-6.
17. Bruce, R.A., F. Kusumi, and D. Hosmer, *Maximal oxygen intake and nomographic assessment of functional aerobic impairment in cardiovascular disease*. *American Heart Journal*, 1973. **85**: p. 546-562.
18. Higham, P. and R. Campbell, *QT dispersion*. *Br Heart J.*, 1994. **71**(6): p. 508-10.

19. Fridericia, L.S., *Die Systolendauer im Elektrokardiogramm bei normalen Menschen und bei Herzkranken*. Acta Medica Scandinavica, 1920. **53**(1): p. 469-486.
20. Benatar, A. and T. Decraene, *Comparison of formulae for heart rate correction of QT interval in exercise ECGs from healthy children*. Heart, 2001. **86**(2): p. 199-202.
21. Owen, G.M., *The new National Center for Health Statistics growth charts*. Southern Medical Journal, 1978. **71**(3): p. 296-7.
22. Tutar, H.E., et al., *Dispersion of QT and QTc interval in healthy children, and effects of sinus arrhythmia on QT dispersion*. Heart, 1998. **80**(1): p. 77-9.
23. Chatrath, R., et al., *Physical fitness of urban American children*. Pediatric Cardiology, 2002. **23**(6): p. 608-12.
24. Bastianon, V., et al., *Altered cardiac repolarization during exercise in congenital aortic stenosis*. Pediatr Cardiol, 1993. **14**(1): p. 23-7.
25. Yilmaz, G., et al., *Evaluation by exercise testing of children with mild and moderate valvular aortic stenosis*. Pediatrics International, 2000. **42**(1): p. 48-52.
26. Sarubbi, B., et al., *Electrophysiological changes following balloon valvuloplasty and angioplasty for aortic stenosis and coarctation of aorta: clinical evidence for mechano-electrical feedback in humans*. International Journal of Cardiology, 2004. **93**(1): p. 7-11.
27. Lab, M.J., *Contraction-excitation feedback in myocardium. Physiological basis and clinical relevance*. Circ Res, 1982. **50**(6): p. 757-66.
28. Lab, M.J., *Mechanosensitive-mediated interaction, integration, and cardiac control*. Ann N Y Acad Sci, 2006. **1080**: p. 282-300.
29. Sachs, F., et al., *Single-channel mechanosensitive currents*. Science, 1991. **253**(5021): p. 800-1.

30. Taggart, P., et al., *Monophasic action potentials at discontinuation of cardiopulmonary bypass: evidence for contraction-excitation feedback in man*. *Circulation*, 1988. **77**(6): p. 1266-75.
31. Franz, M.R., et al., *Electrophysiological effects of myocardial stretch and mechanical determinants of stretch-activated arrhythmias*. *Circulation*, 1992. **86**(3): p. 968-78.
32. Kohl, P., C. Bollensdorff, and A. Garny, *Effects of mechanosensitive ion channels on ventricular electrophysiology: experimental and theoretical models*. *Exp Physiol*, 2006. **91**(2): p. 307-21.
33. Lab, M.J., *Mechanoelectric feedback (transduction) in heart: concepts and implications*. *Cardiovasc Res*, 1996. **32**(1): p. 3-14.
34. Taggart, P. and M. Lab, *Cardiac mechano-electric feedback and electrical restitution in humans*. *Prog Biophys Mol Biol*, 2008. **97**(2-3): p. 452-60.
35. Lab, M.J., D.G. Allen, and C.H. Orchard, *The effects of shortening on myoplasmic calcium concentration and on the action potential in mammalian ventricular muscle*. *Circ Res*, 1984. **55**(6): p. 825-9.
36. Wei, K., et al., *Association between QT dispersion and autonomic dysfunction in patients with diabetes mellitus*. *J Am Coll Cardiol*, 1995. **26**(4): p. 859-63.
37. Gravel, H., et al., *Ventricular repolarisation during exercise challenge occurring late after Kawasaki disease*. *Pediatr Cardiol*, 2012. **33**(5): p. 728-34.
38. Akutsu, Y., et al., *Change with exercise in QT dispersion in infarct-related myocardium after angioplasty*. *Int J Cardiol*, 2005. **99**(1): p. 105-10.
39. Roukema, G., et al., *Effect of exercise-induced ischemia on QT interval dispersion*. *Am Heart J*, 1998. **135**(1): p. 88-92.

40. Sawaya, F., J. Stewart, and V. Babaliaros, *Aortic stenosis: Who should undergo surgery, transcatheter valve replacement?* Cleveland Clinic Journal of Medicine, 2012. **79**(7): p. 487-97.
41. Rafique, A.M., et al., *Meta-analysis of prognostic value of stress testing in patients with asymptomatic severe aortic stenosis.* American Journal of Cardiology, 2009. **104**(7): p. 972-7.
42. Ennezat, P.V., et al., *Exercise testing and exercise stress echocardiography in asymptomatic aortic valve stenosis.* Heart, 2009. **95**(11): p. 877-84.
43. Bartz, P.J., et al., *Management strategy for very mild aortic valve stenosis.* Pediatric Cardiology, 2006. **27**(2): p. 259-62.
44. Lund, O., *Preoperative risk evaluation and stratification of long-term survival after valve replacement for aortic stenosis. Reasons for earlier operative intervention.* Circulation, 1990. **82**(1): p. 124-39.
45. Lund, O. and K.E. Larsen, *Cardiac pathology after isolated valve replacement for aortic stenosis in relation to preoperative patient status. Early and late autopsy findings.* Scand J Thorac Cardiovasc Surg, 1989. **23**(3): p. 263-70.



**Table 1:** Baseline characteristics comparison between control and AVS group

<b>Variable</b>	<b>AVS (n= 15)</b>	<b>Control (n= 15)</b>	<b>p-value*</b>
<b>Age (years)</b>	14.8±2.5	14.2±1.5	0.267
<b>Gender (%male)</b>	10 (66.7%)	10 (66.7%)	1.000
<b>Weight (Kg)</b>	57.2±13.5	57.4±15.4	0.967
<b>Height (cm)</b>	164.4±11.4	165.5±11.7	0.713
<b>Weight percentile<sup>†</sup></b>	60.0±25.9	61.5±27.5	0.870
<b>Height percentile<sup>†</sup></b>	55.7±33.5	57.5±27.6	0.967
<b>Body mass index (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	21.0±3.8	20.7±3.9	0.870
<b>Systolic blood pressure (mmHg)</b>	120.7±12.0	121.3±9.6	0.946
<b>Diastolic blood pressure (mmHg)</b>	73.1±11.0	73.9±8.6	0.946

Data are mean ± SD or number (percentage)

\* Mann-Whitney test for continuous variables, Chi square test for proportions

†: Percentile ranks for sex and age according to reference values of the Center for Disease Control (1978)

**Table 2:** MQTaF and RR intervals during the Bruce test

<b>Variable</b>		<b>AVS (n=15)</b>	<b>Control (n=15)</b>	<b>p-value*</b>
<b>MRR (ms) †</b>	Rest	742,1±155,2	715.7±86,7	-
	Peak	332.6±25.5	318.4±19,6	-
	Rec-1	413.8±62.2	379.7±30.9	-
	Rec-3	516.1±62.5	490.9±59.9	-
<b>MQTaF (ms) ‡</b>	Rest	296.6±24.9	298.8±16.1	0.501
	Peak	273±20.7	251.9±16.2	0.004
	Rec-1	270.1±17.2	248.6±11.8	<0.001
	Rec-3	294.9±19.3	268.1±11.9	<0.001
<b>QTaFV5(ms) §</b>	Rest	291.3 ±32.0	296.5 ±19.0	0.498
	Peak	276.6 ±24.7	256.1 ±23.8	0.036
	Rec-1	265.9 ±24.0	251.8 ±16.6	0.045
	Rec-3	298.2 ±23.7	269.8 ±15.4	0.001

Data are mean ± SD or number (percentage)

\* p-value for pairwise comparisons between groups, only shown when the repeated measures ANOVA detected a significant interaction.

† MRR: Mean of RR interval measured in all readable leads. No significant interaction or group effect (p > 0.05)

‡ Significant interaction (p<0.001)

§QTaFV5: QT interval measured from QRS to the apex of T-wave and corrected with Fridericia's formula in lead V5. Significant interaction (p<0.001)

**Table 3:** Dispersion, standard deviation and coefficient of variation of QTaF

interval during the Bruce test

<b>Variable</b>		<b>AVS (n= 15)</b>	<b>Control (n=15)</b>	<b>p-value*</b>
<b>d-QTaF† (ms)</b>	Rest	80.6±40.4	44.6±14.8	0.001
	Peak	66.5±15.3	60.6±13.1	0.302
	Rec-1	55.6±17.2	44.3±15.6	0.069
	Rec-3	62±28.2	48.5±20.3	0.142
<b>SDQTaF‡ (ms)</b>	Rest	25.9±16.6	13.8±4.7	0.001
	Peak	20.2±5.9	18.9±5.7	0.480
	Rec-1	17.1±6.5	13.7±5	0.110
	Rec-3	18.2±8.2	14.7±6.2	0.199
<b>CVQTaF§ (ms)</b>	Rest	8.8±5.1	4.6±1.5	0.001
	Peak	7.4±2	7.5±2.2	0.925
	Rec-1	6.3±2.1	5.5±1.9	0.265
	Rec-3	6.2±2.7	5.5±2.4	0.504

Data are mean±SD

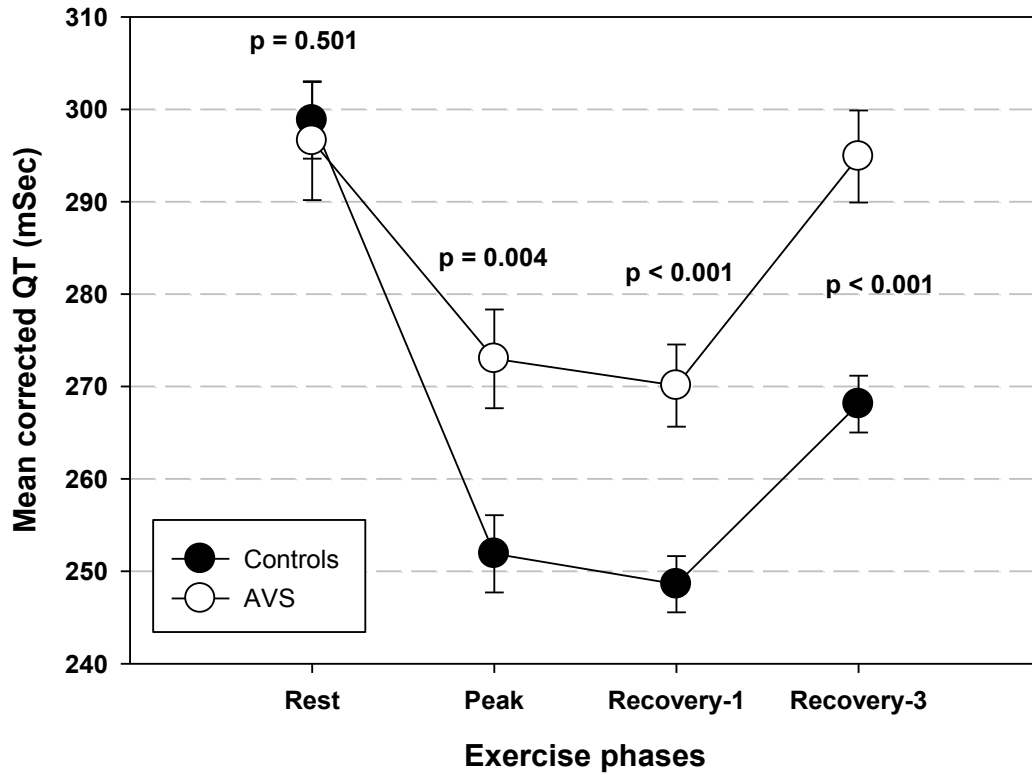
\* Pairwise comparisons between groups for a given exercise stage

†: Significant interaction (p=0.034)

‡ Significant interaction (p=0.023)

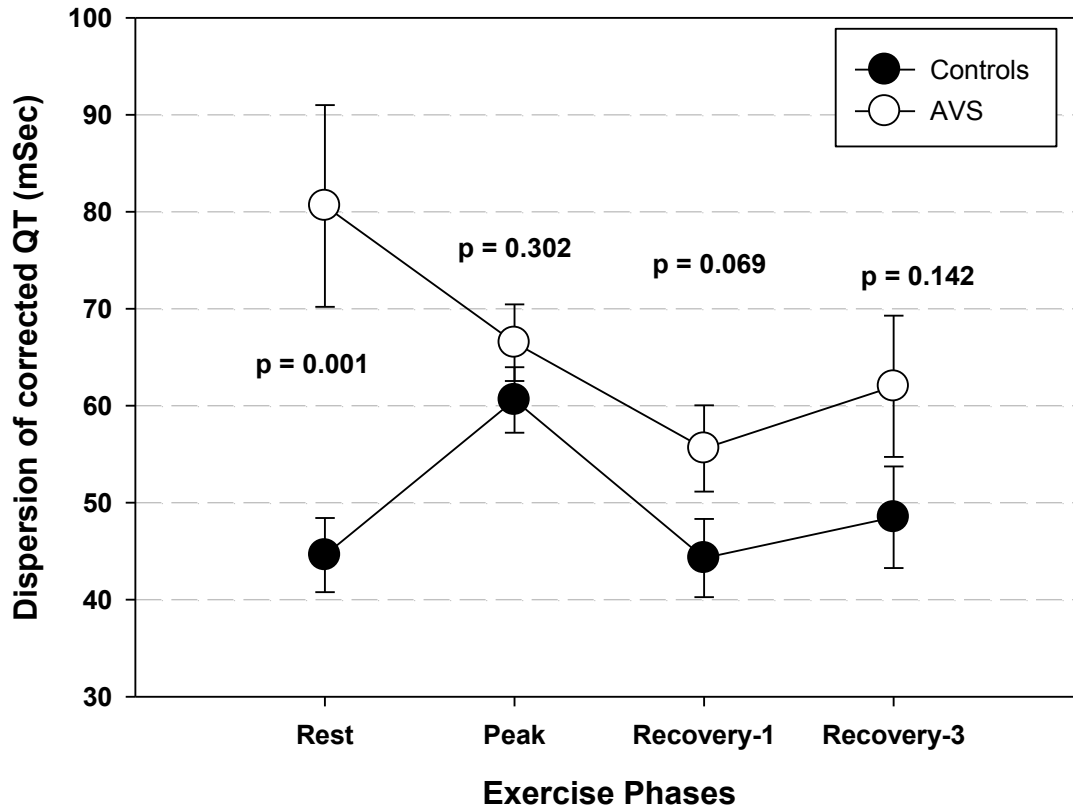
§Significant interaction (p=0.004)

**Figure 1: MQTaF during Bruce test**



*Pairwise comparisons at rest, peak effort, 1 and 3 minutes of recovery during the Bruce test to compare MQTaF interval length between AVS and control group. Data are mean and standard error of the mean.*

**Figure 2: d-QTaF during Bruce test**



*Pairwise comparisons at rest, peak effort, 1 and 3 minutes of recovery during the Bruce test to compare d-QTaF between AVS and control group. Data are mean and standard error of the mean.*

## Discussion

La SVA est devenue la MCV la plus fréquente en Europe ainsi qu'en Amérique du Nord [1]. L'intervention chirurgicale est le seul traitement à long terme viable pour les patients symptomatiques, que la maladie soit d'étiologie congénitale ou acquise [79].

Les impacts sur l'espérance de vie et la qualité de vie de la SVA sont nombreux. Cette maladie est progressive et sans symptômes au repos au commencement [1]. Dans ces stades précoces, le patient peut être amené à ajuster son niveau d'activités physiques à sa capacité cardiovasculaire souvent diminuée ou à ses symptômes à l'effort. Chez les patients symptomatiques, la mort subite d'origine cardiaque est une cause fréquente de mortalité et est également présente chez les patients asymptomatiques (1% par année), même chez ceux atteints de SVA de degré très légère [10, 12-14]. C'est une pathologie à progression insidieuse et qui guette tout au long de leur vie les personnes atteintes.

Traditionnellement, chez les jeunes patients souffrant de SVA congénitale, la pathologie est le plus souvent causée par une bicuspidie congénitale de la valve aortique [20]. La valve aortique étant normalement tricuspide, la bicuspidie diminue l'aire fonctionnelle de la valve aortique [21]. Chez l'adulte, la SVA est le plus souvent causée par la calcification de la valve aortique [22]. Une fois initiée, la calcification et la fibrose progressive des feuillets valvulaires causent éventuellement une réduction de la mobilité des feuillets valvulaires et donc une obstruction du débit du VG [10, 13, 15].

Les travaux des dernières années s'intéressent de plus en plus aux changements électrophysiologiques causés par la REM dans la pathologie de la SVA [27]. Cependant, très peu de ces travaux font le lien entre ces changements électrophysiologiques et l'apport de l'exercice à l'optimisation de la stratification du risque dans la SVA.

### A) Justification du projet

Chez les nouveaux nés, les enfants et les adolescents, la SVA légère démontre une très lente progression alors qu'une mortalité significative est rapportée chez les patients avec une SVA sévère [21]. Cependant, il subsiste une zone grise pour le groupe des SVA modérées, chez lesquels environ 65% ne montrent que peu ou pas de progression alors que 35% subissent une progression rapide, ayant ultimement besoin d'une intervention chirurgicale [107]. Par ailleurs, les patients SVA calcifiée et congénitale sont suspectés de diminuer leur niveau d'activité physique à mesure que leur condition physique diminue et que leurs symptômes augmentent. Cela aurait pour effet de masquer les symptômes de ces patients.

Présentement, l'échocardiographie de repos est la principale méthode de diagnostique et d'évaluation longitudinale des SVA congénitale [1]. L'indication d'intervention chirurgicale est basée sur les résultats obtenus lors de l'échocardiographie de repos.

D'un autre côté, l'épreuve d'effort est reconnue comme utile pour la stratification du risque ainsi que pour démasquer les symptômes cardiaques qui ne sont pas détectés au repos dans cette pathologie. Chez l'adulte l'épreuve d'effort peut fournir une valeur supplémentaire au pronostic au-delà de ce qui est obtenu lors de l'évaluation clinique traditionnelle dans des conditions de repos [80]. Cela pourrait être particulièrement utile dans les MCV, mais plus spécifiquement chez les SVA modérées. À la lumière de ces informations, nous avons investigué la réponse électrophysiologique lors de l'épreuve d'effort chez des enfants souffrant de SVA modérée afin d'évaluer la possibilité de démasquer des altérations électrophysiologiques de la repolarisation ventriculaire qui ne sont pas visibles au repos. Nous avons posé l'hypothèse que l'exercice induit des modifications de l'intervalle QT chez les enfants souffrant de SVA modérée congénitale.

## B) Rappel des résultats majeurs

Nous avons validé notre hypothèse en prouvant que l'exercice induit des modifications de l'intervalle QT chez les enfants souffrant de SVA modérée congénitale. Nous avons mesuré les paramètres ECG au repos et lors d'un test d'effort, ce qui nous a permis de mettre en lumière des anomalies électrophysiologiques de repolarisation ventriculaire qui étaient invisibles au repos. Plus précisément, nous avons démontré que chez les SVA modérées congénitales, l'exercice induit un intervalle QT corrigé plus élevé au pic d'effort ( $p=0.004$ ) ainsi qu'après 1 ( $p<0.001$ ) et 3 ( $p<0.001$ ) minutes de récupération en comparaison au groupe contrôle, alors que l'intervalle QT corrigé était semblable



entre les deux groupes au repos ( $p=0.501$ ). Ces résultats soulignent l'importance de l'effort, où la demande hémodynamique sur le VG est augmentée, pour révéler les anomalies de repolarisation ventriculaires. À l'instar de notre étude, d'autres auteurs [108, 109] ont également été en mesure d'observer des différences significatives d'intervalles QT corrigés à l'effort et semblable au repos. Cependant, nous avons inclus les tracés II et V5 en plus de la moyenne de tous les tracés mesurables afin de représenter le ventricule dans son ensemble. Nous avons également inclus des mesures lors de la période de récupération à l'effort. De plus, nous avons démontré que la dispersion de l'intervalle QT corrigé était significativement plus élevée au repos dans le groupe AVS par rapport au groupe contrôle ( $p=0.001$ ). Cependant, aucune différence significative n'a été trouvée pour la dispersion de l'intervalle QT corrigé à l'effort, bien qu'on peut observer une tendance après 1 minute de récupération ( $p=0.069$ ). Ces résultats sont de concert avec une étude sur les sujets souffrant de la maladie de Kawasaki [110], où une réponse similaire de la d-QT était observée à l'effort et en récupération entre les groupes d'études, mais où le groupe atteint de la maladie de Kawasaki présentait une d-QT élevée au repos.

Il est important de noter que les 15 sujets contrôle étaient appariés pour l'âge et le sexe aux 15 sujets du groupe d'études qui avaient un gradient de pression transaortique moyen de  $27.7 \pm 4.8$  mmHg, ce qui les situe dans la catégorie de SVA modérée. Au cours de l'épreuve d'effort, tous les sujets ont complété le test à l'intérieur des limites normales pour leur âge [111] et le temps d'endurance était similaire entre le groupe d'étude et le groupe contrôle ( $p=0.870$ ). Aucun

sujet n'a eu de signes cliniques d'ischémie ou atteint de limite relative ou absolue durant l'effort et la fréquence cardiaque était similaire entre les deux groupes durant tous les stades de l'exercice ( $p=0.596$ )

### C) Applications cliniques

Il y a encore beaucoup de travail à faire avant d'appliquer nos résultats à la réalité clinique des patients et des cliniciens. Ceci est détaillé dans les avenues de recherche en E). L'objectif du projet était de mieux stratifier le risque d'arythmies et de progression de la SVA chez les patients atteints de SVA modérée congénitale afin de pouvoir préciser l'indication pour la chirurgie préventive dans ce groupe de patients qui se trouve dans une zone grise par rapport à l'évolution de leur pathologie. Ainsi, en utilisant la moyenne de la durée de l'intervalle QT à l'effort, représentant la durée de repolarisation ventriculaire, il serait possible d'apporter des précisions sur la gravité de l'atteinte valvulaire grâce aux paramètres électrophysiologiques ventriculaires. Cela permettra aux cliniciens de pousser plus loin leur diagnostic et pronostique qui sont présentement faits seulement avec l'échocardiographie de repos. En effet, lors de l'évaluation à l'échocardiographie de repos, deux myocards ayant les mêmes paramètres de sévérités peuvent avoir une progression des symptômes complètement différente. Notre paramètre électrocardiographique à l'effort permettrait de différencier ces deux myocards et possiblement d'indiquer une chirurgie préventive à un seul des deux tandis qu'une surveillance attentive de la

progression peut être mieux indiquée pour l'autre. De plus, la passation d'un test d'effort pourrait permettre d'identifier les patients symptomatiques à l'effort de ceux qui ne le sont pas. Être symptomatique à l'effort ajoute au pronostic en suggérant que le patient a plus de chances d'être éventuellement symptomatique au repos ou à un effort de plus en plus faible. Il n'est pas facile d'identifier quels patients atteints de SVA modérée sont symptomatiques puisque ces derniers ont tendance à diminuer leur niveau d'activité physique ainsi qu'à nier leurs symptômes. Par ailleurs, une indication d'intervention chirurgicale basée sur une évaluation plus précise permettrait d'éviter de faire des opérations non requises, ce qui permettrait ultimement de diminuer les risques de mortalité péri-opératoire.

#### D) Limites et forces de l'étude

##### **Limites**

Premièrement, nous ne pouvons pas affirmer hors de tout doute que l'augmentation de la durée de repolarisation ventriculaire évaluée par l'intervalle QT à l'effort et en récupération reflète une augmentation des risques d'arythmies sérieuses au repos.

Deuxièmement, nous n'avons pas considéré l'impact de l'insuffisance aortique dans notre étude. Cela doit être considéré lorsque nous voudrions transposer nos résultats en application clinique.

Troisièmement, la pression systolique n'a pas été mesurée chez tous les sujets dans le groupe contrôle, ni dans le groupe AVS. Puisque nous évaluons l'effet de

la surcharge de pression ventriculaire sur la durée de la repolarisation ventriculaire, il aurait été intéressant d'observer une corrélation entre l'augmentation de l'intervalle QT et le double produit.

Quatrièmement, nous travaillons avec des données rétrospectives. Nous devons donc faire confiance à ceux qui ont fait les tests d'effort et l'entrée de donnée quant à la véracité des résultats obtenus. L'effectif de l'étude (n) n'a pas été déterminé de façon à pouvoir avoir une puissance minimale, mais plutôt en fonction des données disponibles. Il est donc fort probable qu'il y ait une erreur de type 2 pour un ou plusieurs tests, c'est-à-dire qu'on ne détecte pas de différence entre les groupes dans l'échantillon alors qu'il y en a une dans la population.

### **Forces**

Nous avons refait plusieurs fois les mesures des paramètres électrophysiologiques afin de s'assurer de la qualité des données obtenues. De plus, bien que nous ayons mesuré les paramètres électrophysiologiques dans les tracés utilisés classiquement (II, V5 et V6), nous avons plutôt opté pour l'utilisation de la moyenne des 12 dérivations dans lesquelles ces paramètres étaient mesurables. Ces résultats sont aussi significatifs mais représentent mieux l'ensemble du ventricule. De plus, nous sommes les premiers en contexte de SVA congénitale à avoir inclut les stades de récupération de l'épreuve d'effort à nos analyses.

## E) Avenues de recherche

Bayrak et al. [25] a noté l'importance de l'intervalle QT dans la stratification du risque d'arythmie sévère et de mort subite d'origine cardiaque chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque. Cependant, aucune donnée dans la littérature n'apporte des preuves sur la corrélation entre une longue repolarisation ventriculaire et l'arythmie chez les enfants souffrant de SVA. C'est pourquoi nous devrions évaluer les risques d'arythmies au repos à l'aide d'un ECG Holter sur 24h et tester une corrélation entre ces risques d'arythmie au repos et la longueur de l'intervalle QT à l'effort.

Par ailleurs, nous évaluons l'effet de la surcharge de pression ventriculaire sur la durée de la repolarisation ventriculaire. Il serait donc intéressant de mesurer la fréquence cardiaque et la pression artérielle systolique et d'en calculer le double produit lors des différents stades de l'épreuve d'effort et au repos afin de pouvoir vérifier s'il y a une corrélation entre la longueur de repolarisation ventriculaire et la demande hémodynamique imposée au VG.

Dans le même objectif d'évaluer la REM, il serait intéressant de faire l'épreuve d'effort avec une échocardiographie Doppler afin de mieux évaluer le stress mécanique mis sur le VG et être en mesure de dire si ce stress mécanique est réellement lié à l'augmentation de la durée de la repolarisation ventriculaire.

## F) Contribution personnelle au projet

Pour la réalisation de ce projet d'étude rétrospectif, ma contribution personnelle commence au moment de la collecte de données à partir des dossiers de patients du Centre Hospitalier Universitaire Sainte-Justine. J'ai fait les mesures et l'entrée de données des paramètres électrocardiographiques de mes sujets au repos, à l'effort et en récupération et cela pour les 12 dérivations. J'ai également réalisé les analyses statistiques à l'aide d'un collègue, Hugo Gravel. J'ai interprété les résultats, fait la revue de littérature et rédigé l'article sous la supervision de mon directeur ainsi que de mon codirecteur de recherche.

J'ai présenté ce projet de recherche au département de cardiologie pédiatrique de Sainte-Justine ainsi qu'au congrès de l'Association Québécoise des Sciences de l'Activité Physique et j'ai soumis un article à l'American Journal of Cardiology.

## G) Conclusion

L'épreuve d'effort permet de mettre en lumière les anomalies de repolarisation ventriculaire qui sont invisibles au repos chez des enfants atteints de SVA congénitale modérée. L'ECG d'effort ajoute des informations pertinentes à l'évaluation échocardiographique de repos. Les paramètres ECG recueillis lors de l'épreuve d'effort pourraient aider à identifier les patients souffrant de SVA modérée qui pourraient bénéficier d'une intervention chirurgicale précoce. Notre étude fournit des outils additionnels pour préciser la stratification du risque des patients souffrant de SVA modérée. Cependant, ces résultats devraient être

retrouvés dans des échantillons plus grands pour en explorer plus en profondeur les implications cliniques.

# Références

1. Taylor, J., *ESC/EACTS Guidelines on the management of valvular heart disease*. European Heart Journal, 2012. 33(19): p. 2371-2.
2. Iung, B., et al., *A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease*. Eur Heart J, 2003. 24(13): p. 1231-43.
3. Nkomo, V.T., et al., *Burden of valvular heart diseases: a population-based study*. Lancet, 2006. 368(9540): p. 1005-11.
4. Carapetis, J.R., et al., *The global burden of group A streptococcal diseases*. Lancet Infect Dis, 2005. 5(11): p. 685-94.
5. Vahanian, A. and C.M. Otto, *Risk stratification of patients with aortic stenosis*. European Heart Journal, 2010. 31(4): p. 416-23.
6. Freeman, R.V. and C.M. Otto, *Spectrum of calcific aortic valve disease: pathogenesis, disease progression, and treatment strategies*. Circulation, 2005. 111(24): p. 3316-26.
7. Novaro, G.M., et al., *Clinical factors, but not C-reactive protein, predict progression of calcific aortic-valve disease: the Cardiovascular Health Study*. J Am Coll Cardiol, 2007. 50(20): p. 1992-8.
8. Owens, D.S., et al., *Interaction of age with lipoproteins as predictors of aortic valve calcification in the multi-ethnic study of atherosclerosis*. Arch Intern Med, 2008. 168(11): p. 1200-7.
9. Stritzke, J., et al., *Association between degenerative aortic valve disease and long-term exposure to cardiovascular risk factors: results of the longitudinal population-based KORA/MONICA survey*. Eur Heart J, 2009. 30(16): p. 2044-53.



10. Otto, C.M., et al., *Prospective study of asymptomatic valvular aortic stenosis. Clinical, echocardiographic, and exercise predictors of outcome.* *Circulation*, 1997. 95(9): p. 2262-70.
11. Baumgartner, H., et al., *Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice.* *J Am Soc Echocardiogr*, 2009. 22(1): p. 1-23; quiz 101-2.
12. Rosenhek, R., et al., *Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis.* *N Engl J Med*, 2000. 343(9): p. 611-7.
13. Pellikka, P.A., et al., *Outcome of 622 adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis during prolonged follow-up.* *Circulation*, 2005. 111(24): p. 3290-5.
14. Rosenhek, R., et al., *Natural history of very severe aortic stenosis.* *Circulation*, 2010. 121(1): p. 151-6.
15. Rosenhek, R., et al., *Mild and moderate aortic stenosis. Natural history and risk stratification by echocardiography.* *Eur Heart J*, 2004. 25(3): p. 199-205.
16. Michel, P.L., et al., *Ventricular arrhythmias in aortic valve disease before and after surgery.* *J Heart Valve Dis*, 1992. 1(1): p. 72-9.
17. Martinez-Useros, C., et al., *Ventricular arrhythmias in aortic valve disease: a further marker of impaired left ventricular function.* *Int J Cardiol*, 1992. 34(1): p. 49-56.
18. Tsai, J.P., et al., *Torsade de pointes in severe aortic stenosis: case report.* *J Heart Valve Dis*, 2007. 16(5): p. 504-7.
19. Piorecka-Makula, A. and B. Werner, *Prolonged QT dispersion in children with congenital valvular aortic stenosis.* *Med Sci Monit*, 2009. 15(10): p. CR534-538.

20. Baumgartner, H., et al., *ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010)*. European Heart Journal, 2010. 31(23): p. 2915-57.
21. Ten Harkel, A.D., et al., *Congenital valvular aortic stenosis: limited progression during childhood*. Archives of Disease in Childhood, 2009. 94(7): p. 531-5.
22. American College of C., et al., *ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing Committee to Revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease) developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons*. J Am Coll Cardiol, 2006. 48(3): p. e1-148.
23. Kremer, R., *Arrhythmias in the natural history of aortic stenosis*. Acta Cardiol, 1992. 47(2): p. 135-40.
24. Weber, K.T. and C.G. Brilla, *Pathological hypertrophy and cardiac interstitium. Fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system*. Circulation, 1991. 83(6): p. 1849-65.
25. Bayrak, F., et al., *Usefulness of surface electrocardiogram in predicting the clinical course of patients with hypertrophic cardiomyopathy*. Anadolu Kardiyol Derg, 2007. 7 Suppl 1: p. 178-81.
26. Antzelevitch, C. and S. Sicouri, *Clinical relevance of cardiac arrhythmias generated by afterdepolarizations. Role of M cells in the generation of U waves, triggered activity and torsade de pointes*. J Am Coll Cardiol, 1994. 23(1): p. 259-77.
27. Sarubbi, B., et al., *Electrophysiological changes following balloon valvuloplasty and angioplasty for aortic stenosis and coarctation of aorta: clinical evidence for mechano-electrical feedback in humans*. International Journal of Cardiology, 2004. 93(1): p. 7-11.

28. Guiraud, T., et al., *Long-term exercise-training improves QT dispersion in the metabolic syndrome*. International Heart Journal, 2010. 51(1): p. 41-6.
29. Darbar, D., C.J. Cherry, and D.M. Kerins, *QT dispersion is reduced after valve replacement in patients with aortic stenosis*. Heart, 1999. 82(1): p. 15-8.
30. Galinier, M., et al., *QT interval dispersion as a predictor of arrhythmic events in congestive heart failure. Importance of aetiology*. Eur Heart J, 1998. 19(7): p. 1054-62.
31. Wei, K., et al., *Association between QT dispersion and autonomic dysfunction in patients with diabetes mellitus*. J Am Coll Cardiol, 1995. 26(4): p. 859-63.
32. Bluzaitė, I., et al., *QT dispersion and heart rate variability in sudden death risk stratification in patients with ischemic heart disease*. Medicina (Kaunas), 2006. 42(6): p. 450-4.
33. Day, C.P., J.M. McComb, and R.W. Campbell, *QT dispersion: an indication of arrhythmia risk in patients with long QT intervals*. Br Heart J, 1990. 63(6): p. 342-4.
34. Tracy, C.M., et al., *Determinants of ventricular arrhythmias in mildly symptomatic patients with coronary artery disease and influence of inducible left ventricular dysfunction on arrhythmia frequency*. J Am Coll Cardiol, 1987. 9(3): p. 483-8.
35. Trappe, H.J., et al., *Natural history of single vessel disease. Risk of sudden coronary death in relation to coronary anatomy and arrhythmia profile*. Eur Heart J, 1989. 10(6): p. 514-24.
36. Nath, S., et al., *Use of a regional wall motion score to enhance risk stratification of patients receiving an implantable cardioverter-defibrillator*. J Am Coll Cardiol, 1993. 22(4): p. 1093-9.

37. Kober, L., et al., *Use of left ventricular ejection fraction or wall-motion score index in predicting arrhythmic death in patients following an acute myocardial infarction. The TRACE Study Group.* Pacing Clin Electrophysiol, 1997. 20(10 Pt 2): p. 2553-9.
38. Lab, M.J., *Contraction-excitation feedback in myocardium. Physiological basis and clinical relevance.* Circ Res, 1982. 50(6): p. 757-66.
39. Franz, M.R., et al., *Mechanically induced action potential changes and arrhythmia in isolated and in situ canine hearts.* Cardiovasc Res, 1989. 23(3): p. 213-23.
40. Schneider, C.A., et al., *QT dispersion is determined by the extent of viable myocardium in patients with chronic Q-wave myocardial infarction.* Circulation, 1997. 96(11): p. 3913-20.
41. Kohl, P., P. Hunter, and D. Noble, *Stretch-induced changes in heart rate and rhythm: clinical observations, experiments and mathematical models.* Prog Biophys Mol Biol, 1999. 71(1): p. 91-138.
42. Perkiomaki, J.S., et al., *Heart rate variability and dispersion of QT interval in patients with vulnerability to ventricular tachycardia and ventricular fibrillation after previous myocardial infarction.* J Am Coll Cardiol, 1997. 30(5): p. 1331-8.
43. Antzelevitch, C., *Cardiac repolarization. The long and short of it.* Europace, 2005. 7 Suppl 2: p. 3-9.
44. Zareba, W. and I. Cygankiewicz, *Long QT syndrome and short QT syndrome.* Prog Cardiovasc Dis, 2008. 51(3): p. 264-78.
45. Melek, I.M., et al., *Autonomic dysfunction and cardiac repolarization abnormalities in patients with migraine attacks.* Med Sci Monit, 2007. 13(3): p. RA47-9.
46. Tuncer, M., et al., *Association of increased QTc dispersion and right ventricular hypertrophy.* Med Sci Monit, 2008. 14(2): p. CR102-105.

47. Hansen, D.E., *Mechanoelectrical feedback effects of altering preload, afterload, and ventricular shortening*. Am J Physiol, 1993. 264(2 Pt 2): p. H423-32.
48. Chen, R.L., et al., *Stretch-induced regional mechanoelectric dispersion and arrhythmia in the right ventricle of anesthetized lambs*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2004. 286(3): p. H1008-14.
49. Taggart, P. and P.M. Sutton, *Cardiac mechano-electric feedback in man: clinical relevance*. Progress in Biophysics and Molecular Biology, 1999. 71(1): p. 139-54.
50. Reiter, M.J., D.P. Synhorst, and D.E. Mann, *Electrophysiological effects of acute ventricular dilatation in the isolated rabbit heart*. Circ Res, 1988. 62(3): p. 554-62.
51. Zabel, M., et al., *Stretch-induced voltage changes in the isolated beating heart: importance of the timing of stretch and implications for stretch-activated ion channels*. Cardiovasc Res, 1996. 32(1): p. 120-30.
52. Han, J. and G.K. Moe, *Nonuniform Recovery of Excitability in Ventricular Muscle*. Circ Res, 1964. 14: p. 44-60.
53. Jeyaraj, D., et al., *Mechanoelectrical feedback as novel mechanism of cardiac electrical remodeling*. Circulation, 2007. 115(25): p. 3145-55.
54. Coronel, R., et al., *Dispersion of repolarization and arrhythmogenesis*. Heart Rhythm, 2009. 6(4): p. 537-43.
55. Coronel, R., F.J. Wilms-Schopman, and M.J. Janse, *Anti- or profibrillatory effects of Na(+) channel blockade depend on the site of application relative to gradients in repolarization*. Front Physiol, 2010. 1: p. 10.
56. Janse, M.J., R. Coronel, and T. Opthof, *Counterpoint: M cells do not have a functional role in the ventricular myocardium of the intact heart*. Heart Rhythm, 2011. 8(6): p. 934-7.

57. ter Bekke, R.M. and P.G. Volders, *Arrhythmogenic mechano-electric heterogeneity in the long-QT syndrome*. Prog Biophys Mol Biol, 2012. 110(2-3): p. 347-58.
58. Antzelevitch, C., *Role of spatial dispersion of repolarization in inherited and acquired sudden cardiac death syndromes*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2007. 293(4): p. H2024-38.
59. Szentadrassy, N., et al., *Apico-basal inhomogeneity in distribution of ion channels in canine and human ventricular myocardium*. Cardiovasc Res, 2005. 65(4): p. 851-60.
60. Brutsaert, D.L., *Nonuniformity: a physiologic modulator of contraction and relaxation of the normal heart*. J Am Coll Cardiol, 1987. 9(2): p. 341-8.
61. Quinn, T.A., and Kohl, P., *Mechanical triggers and facilitators of ventricular arrhythmias*, in *Cardiac Mechano-Electric Coupling and Arrhythmias*, F.S. P. Kohl, and M. R. Franz, Editor. 2011, Oxford University Press: Oxford. p. 161-167.
62. Zeng, T., G.C. Bett, and F. Sachs, *Stretch-activated whole cell currents in adult rat cardiac myocytes*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2000. 278(2): p. H548-57.
63. Dyachenko, V., et al., *Mechanical deformation of ventricular myocytes modulates both TRPC6 and Kir2.3 channels*. Cell Calcium, 2009. 45(1): p. 38-54.
64. Hansen, D.E., C.S. Craig, and L.M. Hondeghem, *Stretch-induced arrhythmias in the isolated canine ventricle. Evidence for the importance of mechanoelectrical feedback*. Circulation, 1990. 81(3): p. 1094-105.
65. Otto, C.M., et al., *Characterization of the early lesion of 'degenerative' valvular aortic stenosis. Histological and immunohistochemical studies*. Circulation, 1994. 90(2): p. 844-53.

66. Olsson, M., et al., *Accumulation of T lymphocytes and expression of interleukin-2 receptors in nonrheumatic stenotic aortic valves*. J Am Coll Cardiol, 1994. 23(5): p. 1162-70.
67. Mohler, E.R., et al., *Development and progression of aortic valve stenosis: atherosclerosis risk factors--a causal relationship? A clinical morphologic study*. Clin Cardiol, 1991. 14(12): p. 995-9.
68. Gotoh, T., et al., *Correlation between lipoprotein(a) and aortic valve sclerosis assessed by echocardiography (the JMS Cardiac Echo and Cohort Study)*. Am J Cardiol, 1995. 76(12): p. 928-32.
69. Vahanian, A. and C.M. Otto, *Risk stratification of patients with aortic stenosis*. Eur Heart J, 2010. 31(4): p. 416-23.
70. Baumgartner, H., et al., *Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice*. Eur J Echocardiogr, 2009. 10(1): p. 1-25.
71. Currie, P.J., et al., *Continuous-wave Doppler echocardiographic assessment of severity of calcific aortic stenosis: a simultaneous Doppler-catheter correlative study in 100 adult patients*. Circulation, 1985. 71(6): p. 1162-9.
72. Smith, M.D., O.L. Kwan, and A.N. DeMaria, *Value and limitations of continuous-wave Doppler echocardiography in estimating severity of valvular stenosis*. JAMA, 1986. 255(22): p. 3145-51.
73. Burwash, I.G., et al., *Echocardiographic volume flow and stenosis severity measures with changing flow rate in aortic stenosis*. Am J Physiol, 1993. 265(5 Pt 2): p. H1734-43.
74. Burwash, I.G., et al., *Dependence of Gorlin formula and continuity equation valve areas on transvalvular volume flow rate in valvular aortic stenosis*. Circulation, 1994. 89(2): p. 827-35.

75. Lababidi, Z., J.R. Wu, and J.T. Walls, *Percutaneous balloon aortic valvuloplasty: results in 23 patients*. Am J Cardiol, 1984. 53(1): p. 194-7.
76. Lababidi, Z., *Aortic balloon valvuloplasty*. Am Heart J, 1983. 106(4 Pt 1): p. 751-2.
77. Khalid, O., et al., *Aortic stenosis: the spectrum of practice*. Pediatr Cardiol, 2006. 27(6): p. 661-9.
78. Crespo, D., et al., *Experience in a single centre with percutaneous aortic valvoplasty in children, including those with associated cardiovascular lesions*. Cardiol Young, 2009. 19(4): p. 372-82.
79. Sawaya, F., J. Stewart, and V. Babaliaros, *Aortic stenosis: Who should undergo surgery, transcatheter valve replacement?* Cleveland Clinic Journal of Medicine, 2012. 79(7): p. 487-97.
80. Rafique, A.M., et al., *Meta-analysis of prognostic value of stress testing in patients with asymptomatic severe aortic stenosis*. American Journal of Cardiology, 2009. 104(7): p. 972-7.
81. Ennezat, P.V., et al., *Exercise testing and exercise stress echocardiography in asymptomatic aortic valve stenosis*. Heart, 2009. 95(11): p. 877-84.
82. Lund, O., *Preoperative risk evaluation and stratification of long-term survival after valve replacement for aortic stenosis. Reasons for earlier operative intervention*. Circulation, 1990. 82(1): p. 124-39.
83. Lund, O. and K.E. Larsen, *Cardiac pathology after isolated valve replacement for aortic stenosis in relation to preoperative patient status. Early and late autopsy findings*. Scand J Thorac Cardiovasc Surg, 1989. 23(3): p. 263-70.
84. Amato, M.C., et al., *Treatment decision in asymptomatic aortic valve stenosis: role of exercise testing*. Heart, 2001. 86(4): p. 381-6.



85. Das, P., H. Rimington, and J. Chambers, *Exercise testing to stratify risk in aortic stenosis*. European Heart Journal, 2005. 26(13): p. 1309-13.
86. Lancellotti, P., et al., *Prognostic importance of quantitative exercise Doppler echocardiography in asymptomatic valvular aortic stenosis*. Circulation, 2005. 112(9 Suppl): p. I377-82.
87. Picano, E., et al., *The emerging role of exercise testing and stress echocardiography in valvular heart disease*. J Am Coll Cardiol, 2009. 54(24): p. 2251-60.
88. Pierard, L.A. and P. Lancellotti, *Stress testing in valve disease*. Heart, 2007. 93(6): p. 766-72.
89. Ertas, F., et al., *The Relationship Between QT Dispersion and Exaggerated Blood Pressure Response to Exercise Stress Testing*. Clin Exp Hypertens, 2013.
90. Das, P., H. Rimington, and J. Chambers, *Exercise testing to stratify risk in aortic stenosis*. Eur Heart J, 2005. 26(13): p. 1309-13.
91. Clyne, C.A., et al., *Systemic and left ventricular responses to exercise stress in asymptomatic patients with valvular aortic stenosis*. Am J Cardiol, 1991. 68(15): p. 1469-76.
92. Alborino, D., et al., *Value of exercise testing to evaluate the indication for surgery in asymptomatic patients with valvular aortic stenosis*. Journal of Heart Valve Disease, 2002. 11(2): p. 204-9.
93. Iung, B., et al., *Recommendations on the management of the asymptomatic patient with valvular heart disease*. Eur Heart J, 2002. 23(16): p. 1253-66.
94. Das, P., et al., *Determinants of symptoms and exercise capacity in aortic stenosis: a comparison of resting haemodynamics and valve compliance during dobutamine stress*. Eur Heart J, 2003. 24(13): p. 1254-63.

95. Brown, M.L., et al., *The benefits of early valve replacement in asymptomatic patients with severe aortic stenosis*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2008. 135(2): p. 308-15.
96. Pai, R.G., et al., *Malignant natural history of asymptomatic severe aortic stenosis: benefit of aortic valve replacement*. Ann Thorac Surg, 2006. 82(6): p. 2116-22.
97. Hachicha, Z., et al., *Paradoxical low-flow, low-gradient severe aortic stenosis despite preserved ejection fraction is associated with higher afterload and reduced survival*. Circulation, 2007. 115(22): p. 2856-64.
98. Epstein, S.K., et al., *Inability to perform bicycle ergometry predicts increased morbidity and mortality after lung resection*. Chest, 1995. 107(2): p. 311-6.
99. Martinson, B.C., P.J. O'Connor, and N.P. Pronk, *Physical inactivity and short-term all-cause mortality in adults with chronic disease*. Arch Intern Med, 2001. 161(9): p. 1173-80.
100. Kadem, L., et al., *Impact of systemic hypertension on the assessment of aortic stenosis*. Heart, 2005. 91(3): p. 354-61.
101. Little, S.H., K.L. Chan, and I.G. Burwash, *Impact of blood pressure on the Doppler echocardiographic assessment of severity of aortic stenosis*. Heart, 2007. 93(7): p. 848-55.
102. Marechaux, S., et al., *Left ventricular response to exercise in aortic stenosis: an exercise echocardiographic study*. Echocardiography, 2007. 24(9): p. 955-9.
103. Pibarot, P. and J.G. Dumesnil, *Assessment of aortic stenosis severity: check the valve but don't forget the arteries!* Heart, 2007. 93(7): p. 780-2.
104. Bonow, R.O., 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(18): p. 1949-84.
105. Otto, C.M., *Timing of aortic valve surgery*. *Heart*, 2000. 84(2): p. 211-8.
106. Palta, S., et al., *New insights into the progression of aortic stenosis: implications for secondary prevention*. *Circulation*, 2000. 101(21): p. 2497-502.
107. Bartz, P.J., et al., *Management strategy for very mild aortic valve stenosis*. *Pediatric Cardiology*, 2006. 27(2): p. 259-62.
108. Bastianon, V., et al., *Altered cardiac repolarization during exercise in congenital aortic stenosis*. *Pediatr Cardiol*, 1993. 14(1): p. 23-7.
109. Yilmaz, G., et al., *Evaluation by exercise testing of children with mild and moderate valvular aortic stenosis*. *Pediatrics International*, 2000. 42(1): p. 48-52.
110. Gravel, H., et al., *Ventricular repolarisation during exercise challenge occurring late after Kawasaki disease*. *Pediatr Cardiol*, 2012. 33(5): p. 728-34.
111. Chatrath, R., et al., *Physical fitness of urban American children*. *Pediatric Cardiology*, 2002. 23(6): p. 608-12.