



HAL
open science

Impact pronostique de la pression artérielle pulmonaire mesurée par échocardiographie dans le rétrécissement aortique serré

Khalil Sanhadji

► **To cite this version:**

Khalil Sanhadji. Impact pronostique de la pression artérielle pulmonaire mesurée par échocardiographie dans le rétrécissement aortique serré. Cardiologie et système cardiovasculaire. 2016. dumas-01414817

HAL Id: dumas-01414817

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01414817>

Submitted on 12 Dec 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ PICARDIE JULES VERNE
FACULTÉ DE MEDECINE D'AMIENS

ANNÉE 2016

N° 2016-136

IMPACT PRONOSTIQUE DE LA PRESSION ARTERIELLE PULMONAIRE
MESURÉE PAR ECHOCARDIOGRAPHIE DANS LE RÉTRÉCISSEMENT AORTIQUE
SERRÉ

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE (DIPLÔME D'ÉTAT)
PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT

Le 03 octobre 2016

Par Khalil SANHADJI

Né le 21 septembre 1988 à Créteil

Président du Jury : Monsieur le Professeur Christophe TRIBOUILLOY

Juges :

Monsieur le Professeur Marcel PELTIER

Monsieur le Professeur Laurent LEBORGNE

Madame le Docteur Catherine SZYMANSKI

Monsieur le Docteur Franck LEVY

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Christophe TRIBOUILLOY

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury,

1) Monsieur le Professeur Christophe TRIBOUILLOY

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

(Cardiologie)

Chef du service de Cardiologie

Chef du Pôle "Coeur - Thorax - Vaisseaux"

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter la présidence du jury et de diriger cette thèse, je vous en remercie. J'ai eu le privilège de profiter de votre talent reconnu en échographie, et d'en tirer des enseignements précieux. Je suis comblé d'avoir appris l'échographie à vos côtés.

J'ai bénéficié d'un enseignement d'une qualité remarquable, et je vous en suis extrêmement reconnaissant. Merci pour votre disponibilité et votre écoute tout au long de mon internat. Veuillez trouver ici le témoignage de toute ma gratitude pour votre enseignement, votre soutien, votre sympathie et soyez assuré de mon profond respect.

2) Monsieur le Professeur Marcel PELTIER

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

(Thérapeute)

Vous me faites l'honneur de participer à ce jury de thèse et je vous en remercie.

Votre talent et votre expertise en échographie ont été un exemple pour moi. J'ai appris auprès de vous la rigueur dans l'apprentissage et le raisonnement clinique.

Veuillez trouver ici le témoignage de mon profond respect.

3) Monsieur le Professeur Laurent LEBORGNE

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

(Cardiologie)

Responsable du service Unité de Soins Intensifs de Cardiologie et Unité de Douleur Thoracique

Pôle "Coeur - Thorax - Vaisseaux"

Je vous remercie chaleureusement d'avoir accepté de juger ce travail. J'ai su apprécier et profiter de vos compétences lors de mon stage. Votre entrain et votre savoir ont été un exemple pour moi. Merci pour votre disponibilité, votre enseignement et votre gentillesse. Veuillez trouver ici l'expression de toute ma gratitude et ma reconnaissance.

4) Madame le Docteur Catherine SZYMANSKI

Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier

(Cardiologie)

Tu me fais l'honneur de participer à ce jury de thèse et je t'en suis reconnaissant. Merci pour tout ce que tu as fait pour moi depuis le début de l'internat, tu as toujours été bienveillante et m'a permis de m'épanouir dans les meilleures conditions. Merci pour ta disponibilité, ton enseignement, ta sympathie et pour tout. Trouve ici l'expression de toute ma gratitude et de mon éternelle reconnaissance.

5) Monsieur le Docteur Franck LEVY

Ancien Praticien Hospitalier du CHU d'Amiens

(Cardiologie)

Tu me fais l'honneur de participer à ce jury de thèse et je t'en remercie. Merci pour tes précieux conseils qui m'ont permis d'avancer dans mon internat. Tu m'as donné envie de faire de l'échographie, à travers la richesse de ta pratique. Ton talent et ton expertise forcent l'admiration. Trouve ici l'expression de toute ma reconnaissance.

Je commence par ceux à qui je dois tout, qui se sont évertués à tout me donner. A mes parents, cette thèse, c'est pour vous, merci infiniment pour tout ce que vous m'avez offert.

A mon père, tu t'es toujours sacrifié pour nous, tu m'as donné toutes les clés pour réussir et c'est inestimable. Merci mille fois Papa.

A ma mère, tu es tout pour moi. Tu m'as toujours donné les forces pour avancer. Merci pour ton éducation, tu t'es donnée sans relâche et aujourd'hui je te dois tout. Merci mille fois Maman.

A mes frère et sœur, Bilel et Nadia, grâce à vous je n'ai jamais manqué de rien, j'ai grandi dans un environnement bienveillant. Vous avez toujours été là pour moi et je serai la pour vous.

A celle qui est devenue ma moitié, Line, j'ai le bonheur de partager ma vie avec toi. Ce bonheur est chaque jour renouvelé. Tu es devenue ma moitié, merci pour ton amour, ta tendresse, ton soutien et ta présence à mes côtés.

A ma belle-famille qui m'a accueilli chaleureusement, Tante Mayada, Maya et Karine, merci encore.

A mes amis d'enfance, Brahim, Khalid, Amar, Yousri, avec le temps vous êtes devenus des frères pour moi, merci pour votre présence et votre soutien de tous les instants.

A mes amis du lycée, Damien, Romain, Ramtin, merci pour tous ces bons moments qui nous ont donné le moral pour avancer, et tous ces délires qui ont marqué ma jeunesse.

A mes amis de fac, Ugo, Racim, Lynda. Merci pour ces moments d'entraide, que de souvenirs avec vous.

A mes collègues :

A Yohann tout particulièrement, j'ai eu la chance de te trouver en arrivant a Amiens, je te dois beaucoup, merci pour ta présence et ton excellence.

A la team de l'excellence, Vincent M, merci pour ta bonne humeur et ces fous-rires, Vincent C, quel patron, Quentin et Eva pour la pertinence et le sourire non-stop.

A Alexandre, merci pour tes conseils, ta bonne-humeur, et ton enseignement en rythmologie.

A Layal, merci pour tes conseils et ton expérience.

A Dorothee, Xavier, Geneviève, Christophe, Ariane, Cédric, Khadija, Manel, Floriane, Justine, Gagan Deep, Charles, Audrey, Fanny, Pierre, Valentin, Fatima, Marion et Souad.

Au Docteur Lyes Hadjali, merci pour tes enseignements et ton soutien des premiers instants, je te dois beaucoup.

Au Docteur Tahar Benali, merci pour cet enseignement de qualité en échographie, merci de m'avoir donné cette vocation.

Au Docteur Jean-David Zeitoun, merci pour tes conseils et tout ce que tu as fait pour moi.

A toute l'équipe médicale et paramédicale du CHU d'Amiens.

A toute l'équipe médicale et paramédicale de l'équipe de cardiologie et de réanimation de l'hôpital de Creil.

A tous mes amis, que je n'ai pas cités, mais que je n'oublie pas pour autant.

LISTE DES ABRÉVIATIONS

RA	Rétrécissement aortique
FEVG	Fraction d'éjection ventriculaire gauche
HVG	Hypertrophie ventriculaire gauche
PRVG	Pressions de remplissage ventriculaire gauche
HTP	Hypertension pulmonaire
PAP	Pression artérielle pulmonaire
PAPs	Pression artérielle pulmonaire systolique
POD	Pression auriculaire droite
BPCO	Broncho-pneumopathie chronique obstructive
IT	Insuffisance tricuspide
Vmax	Vitesse maximale
HTA	Hypertension artérielle
NYHA	New York Heart Association
ITV	Intégrale temps vitesse
CCVG	Chambre de chasse ventriculaire gauche
CCD	Cathétérisme cardiaque droit

Table des matières

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES	10
INTRODUCTION.....	11
MATÉRIELS ET MÉTHODES	15
Critères d'inclusion	15
Caractéristiques cliniques.....	16
Echocardiographie.....	17
Analyse statistique.....	18
RÉSULTATS.....	20
Caractéristiques générales de la population totale.....	20
Paramètres échographiques de la population totale.....	20
Impact pronostique de la Vmax de l'IT dans la population totale.....	23
Analyse de Cox univariée.....	23
Analyse de Cox multivariée	24
Impact pronostique de la Vmax de l'IT chez les asymptomatiques et pauci-symptomatiques	28
Caractéristiques générales du sous-groupe.....	30
Analyse de Cox univariée.....	31
Analyse de Cox multivariée	32
DISCUSSION	35
CONCLUSION.....	47
BIBLIOGRAPHIE	48
ANNEXES.....	52
Annexe 1 : Indications chirurgicales dans le rétrécissement aortique.....	52
Annexe 2 : Définition hémodynamique de l'HTP.....	53
Annexe 3 : Probabilité échographique d'HTP selon la Vmax de l'IT et indices indirects.....	53
Annexe 4 : Indices indirects d'HTP utilisés pour statuer sur la probabilité d'HTP	54
Annexe 5 : Nouvelle classification des HTP	55
RÉSUMÉ.....	56
ABSTRACT	57

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

TABLEAUX

Tableau 1: Caractéristiques générales de la population globale et selon la Vmax de l'IT

Tableau 2: Paramètres échographiques de la population globale et selon la Vmax de l'IT

Tableau 3: Risque relatif de mortalité toute cause sur la population totale et dans le sous-groupe des patients asymptomatiques ou pauci-asymptomatiques durant le suivi associé à une Vmax de l'IT entre 2,9 et 3,4 m/s et une Vmax > 3,4 m/s par rapport au groupe de référence (Vmax de l'IT \leq 2.8 m/s) en analyses univariée et multivariée

Tableau 4: Risque relatif de mortalité toute cause sur la population totale et dans le sous-groupe des patients asymptomatiques ou pauci-asymptomatiques durant le suivi associé à une Vmax de l'IT > 3,4 m/s par rapport à une Vmax de l'IT \leq 3,4 m/s en analyses univariée et multivariée

Tableau 5: Caractéristiques générales asymptomatiques et symptomatiques (NYHA 1 et 2) selon la Vmax de l'IT

FIGURES

Figure 1: physiopathologie de l'HTP dans les valvulopathies du cœur gauche, d'après Magne et al, Pulmonary Hypertension in Valvular disease [10]

Figure 2: Courbes de Cox non ajustée de mortalité totale selon les trois groupes de Vmax de l'IT

Figure 3: Courbes de Cox non ajustée de mortalité totale selon les deux groupes de Vmax de l'IT > 3.4 m/s ou \leq 3.4 m/s

Figure 4: Courbes de Cox de mortalité totale ajustées selon les trois groupes de Vmax de l'IT sans ajustement à la chirurgie

Figure 5: Courbes de Cox de mortalité totale ajustées selon les deux groupes de Vmax de l'IT > 3.4 m/s ou \leq 3.4 m/s sans ajustement à la chirurgie

Figure 6: Courbes de Cox de mortalité totale ajustées selon les trois groupes de Vmax de l'IT avec ajustement à la chirurgie

Figure 7: Courbes de Cox de mortalité totale ajustées selon les deux groupes de Vmax de l'IT > 3.4 m/s ou ≤ 3.4 m/s avec ajustement à la chirurgie

Figure 8: Courbes de Cox univariée de mortalité selon les trois groupes de Vmax de l'IT

Figure 9 : Courbes de Cox univariée de mortalité selon les deux groupes de Vmax de l'IT > 3.4 m/s et ≤ 3.4 m/s

Figure 10: Courbes de Cox ajustées de mortalité totale à 5 ans selon les trois groupes de Vmax de l'IT chez les patients asymptomatiques et pauci-symptomatiques sans ajustement à la chirurgie

Figure 11: Courbes de Cox ajustées de mortalité totale à 5 ans selon les deux groupes de Vmax de l'IT (> 3.4 et ≤ 3.4 m/s) chez les patients asymptomatiques et pauci-symptomatiques sans ajustement à la chirurgie

Figure 12 : Courbes de Cox ajustées de mortalité totale à 5 ans selon les trois groupes de Vmax de l'IT chez les patients asymptomatiques et pauci-symptomatiques avec ajustement à la chirurgie

Figure 13 : Courbes de Cox ajustées de mortalité totale à 5 ans selon les deux groupes de Vmax de l'IT (> 3.4 et ≤ 3.4 m/s) chez les patients asymptomatiques et pauci-symptomatiques avec ajustement à la chirurgie

Figure 14 : Comparaison de la POD estimée en échographie à la POD mesurée par CCD d'après Fisher et al [17]

Introduction :

Le rétrécissement aortique (RA) est la valvulopathie dégénérative la plus fréquente dans les pays développés [1]. Du fait de l'augmentation de l'espérance de vie, sa prévalence est en constante augmentation, atteignant jusqu'à 12.5 % de la population de plus de 75 ans. Les symptômes classiques du RA serré (angor, dyspnée et syncopes) surviennent à un stade avancé de la maladie [2].

L'altération de la fonction systolique du ventricule gauche survient tardivement dans l'histoire naturelle de la maladie, et signe déjà une pathologie avancée du myocarde, si bien que la plupart des patients atteints de RA serré symptomatique, ont une FEVG préservée.

En revanche, on retrouve chez eux d'autres signes de retentissement cardiaque, comme l'hypertrophie ventriculaire gauche (HVG), l'élévation des pressions de remplissage ventriculaire gauche (PRVG) [3-5].

La relation entre hypertension pulmonaire (HTP) et pathologie cardiaque gauche est décrite depuis le début du 19^{ème} siècle, que ce soit pour les insuffisances cardiaques à fonction systolique du ventricule gauche (FEVG) altérée ou préservée. Des études récentes ont montré que l'apparition d'une hypertension pulmonaire chez des patients souffrant de pathologies du cœur gauche est un marqueur grevant le pronostic et la morbi-mortalité.

Rappel sur l'hypertension pulmonaire (HTP)

L'HTP est définie par l'augmentation de la pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm) au-dessus de 25 mmHg, mesurée au cours d'un cathétérisme cardiaque droit. La PAPm chez le sujet sain est d'environ 14 mmHg. On distingue deux catégories majeures, les HTP pré-capillaires et les post-capillaires. Lorsque la pression artérielle pulmonaire capillaire est inférieure ou égale à 15 mmHg, il s'agit d'HTP pré-capillaire, généralement liée à des pathologies pulmonaires, thrombo-emboliques ou systémiques. En revanche, lorsque la pression artérielle pulmonaire post-capillaire est supérieure à 15 mmHg, il s'agit d'HTP post-capillaire, généralement liée aux cardiopathies du cœur gauche. Dans l'HTP post-capillaire, le gradient transpulmonaire, défini par la différence entre la PAPm et la pression artérielle pulmonaire d'occlusion (PAPO), est ≤ 12 mmHg.

La nouvelle classification de l'HTP telle que proposée par l'European Society of Cardiology (ESC) et l'European Respiratory Society (ERS) en 2015 comporte 5 catégories (**annexe 4**). L'HTP secondaire aux cardiopathies du cœur gauche représente la deuxième catégorie de la nouvelle classification d'HTP [6], qui est elle-même divisée en 5 catégories. Ainsi, l'HTP liée aux valvulopathies gauches représente la catégorie 2.3. Les valvulopathies du cœur gauche en sont pourvoyeuses, par le biais de divers mécanismes, comme une augmentation de la pression veineuse pulmonaire, du débit pulmonaire, ou des résistances vasculaires pulmonaires. Cette HTP est un marqueur classique de l'élévation chronique des pressions de remplissage gauche, et un indice de mauvais pronostic.

Pour rappel, une distinction est faite entre HTP et HTAP : l'HTP est le terme générique qui regroupe toutes les pathologies définies par une PAPm \geq 25 mmHg. L'HTAP constitue le groupe 1, et regroupe globalement les HTP idiopathiques, héréditaires, liés aux médicaments ou aux toxiques, aux connectivites, au VIH et à l'hypertension portale.

La hausse des pressions de remplissage ventriculaire et auriculaire gauche provoque une augmentation passive de la pression des veines pulmonaires. La persistance de pressions veineuses augmentées peut provoquer une altération pariétale des capillaires pulmonaires, et ainsi déboucher sur des ruptures pariétales de « stress », avec fuite et œdème alvéolaire.

Ces phénomènes sont au début réversibles, puis la persistance au long cours de l'élévation des pressions pulmonaires engendre dans une certaine mesure un remodelage irréversible de la membrane des capillaires alvéolaires, avec des dépôts excessifs de collagène de type 4. S'en suit une cascade d'activation neuro-hormonale avec l'angiotensine 2, et des stimuli cytotoxiques et hypoxiques. L'endothéline-1, de par son fort potentiel vasoconstricteur, va induire des changements progressifs et une altération du lit vasculaire pulmonaire. C'est cette altération qui va à terme produire la dilatation du ventricule droit (VD), son hypertrophie puis sa défaillance. A terme, la PAPs peut diminuer, malgré l'augmentation des résistances pulmonaires, du fait de la dysfonction ventriculaire droite et la diminution du volume d'éjection systolique (**Figure 1**).

Quelques études antérieures se sont intéressées à l'HTP dans le RA, et suggèrent que sa présence pourrait être associée à une surmortalité [7-9].

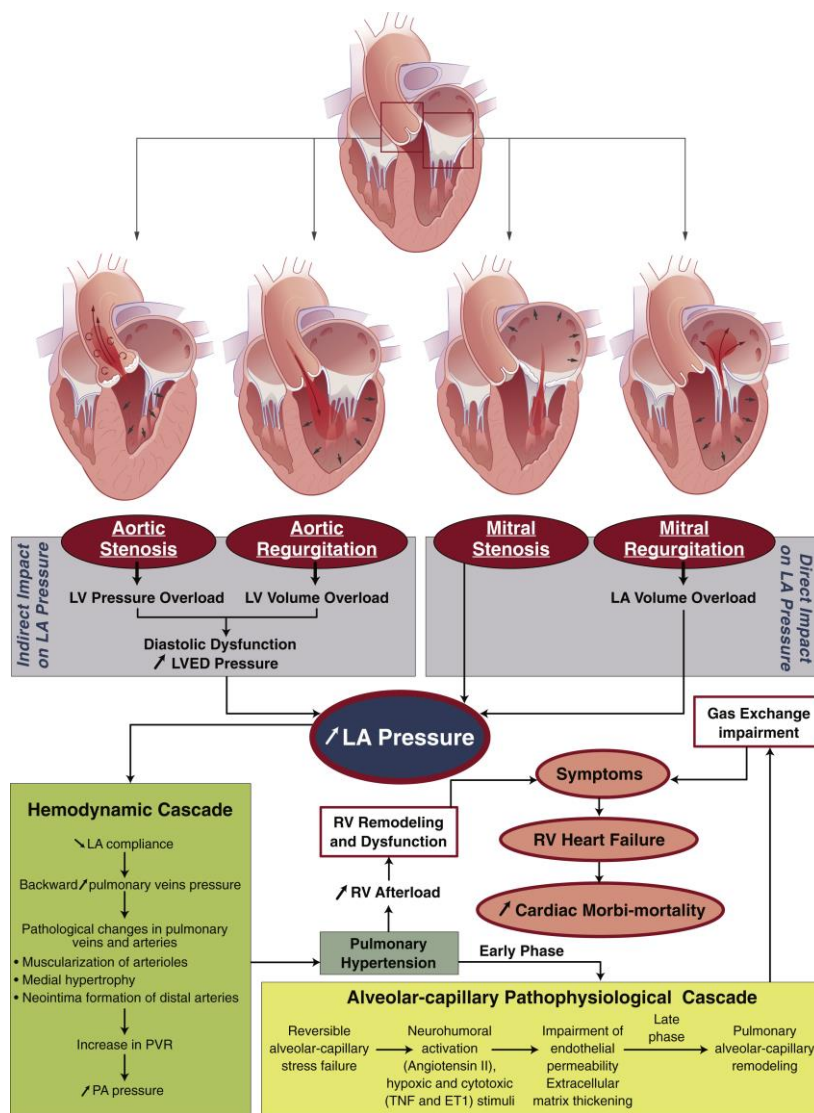


Figure 1: physiopathologie de l’HTP dans les valvulopathies du cœur gauche, d’après Magne et al, Pulmonary Hypertension in Valvular disease [10]

La méthode de référence est la mesure de la PAP moyenne par cathétérisme pulmonaire. Néanmoins, cette méthode est invasive, et c’est l’estimation de la PAPs par échographie qui est la méthode la plus utilisée en routine. La définition de l’HTP à partir de la PAPs est controversée, avec tantôt un seuil placé à 40, 50, ou 60 mmHg.

Les recommandations de l’ESC et de l’American Heart Association (AHA) pour la prise en charge des RA serrés ne tient pas compte de l’HTP pour guider le remplacement valvulaire aortique, ni pour aider à planifier la surveillance sous traitement conservateur. Les recommandations actuelles préconisent le remplacement valvulaire aortique (classe I) en cas

de RA serré symptomatique ou asymptomatique s'il existe une dysfonction systolique du ventricule gauche, qualifiée par une FEVG inférieure à 50 %, si une autre chirurgie cardiaque est prévue, ou si des symptômes d'effort sont clairement définis [11].

Bien que la pression veineuse pulmonaire puisse décroître rapidement après remplacement valvulaire aortique, le processus d'HTP peut ne pas être réversible et pourrait expliquer un pronostic péjoratif à long terme.

Les dernières recommandations des sociétés européennes de cardiologie et pneumologie (ESC et ERS), en date de 2015, ont proposé de nouvelles définitions échographiques de l'HTP, à partir de la valeur « brute » de la vitesse maximale de l'insuffisance tricuspide (Vmax de l'IT) captée en Doppler continu, dans le but d'uniformiser les pratiques, tout en précisant que la définition stricto sensu revient au cathétérisme cardiaque droit (CCD) qui demeure la technique incontestée de référence (PAPm > 25 mmHg). En-dessous ou égal à 2.8 m/s de Vmax de l'IT, la probabilité d'HTP est faible ; au-dessus de 3.4 m/s, la probabilité d'HTP est élevée. Entre 2.9 et 3.4 m/s, on navigue entre probabilité intermédiaire à haute, et d'autres signes échographiques viennent faire pencher la balance dans un sens ou l'autre.

Nous avons donc décidé dans ce travail d'estimer le niveau de PAP selon cette approche recommandée par l'ESC, en nous basant uniquement sur la vitesse maximale de l'insuffisance tricuspide, sans tenir compte d'une estimation que l'on sait peu précise de la pression de la pression auriculaire droite (POD).

L'objectif de notre étude est d'étudier l'impact pronostique de l'HTP, estimée à partir de la Vmax de l'IT en échographie-Doppler, dans une large cohorte bicentrique (Amiens et Lille), incluant consécutivement des patients porteurs de RA serrés au moment de l'échographie.

Matériel et méthodes :

Critères d'inclusion

Entre 2000 et 2015, 1267 patients porteurs d'un RA serré de plus de 18 ans ont été passés en revue.

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Surface aortique inférieure à 1 cm² ou 0.6 cm²/m²

- FEVG > 50 % en Simpson biplan.

Les critères de non inclusion étaient les suivants :

- FEVG < 50 % en Simpson biplan.
- Fuite mitrale ou aortique de grade II ou plus.
- Prothèses valvulaires.
- Cardiopathie congénitale (hormis les bicuspidies).
- Sténose aortique sous-valvulaire ou supra-valvulaire.
- Obstruction dynamique intra-ventriculaire gauche.
- IT sévère

Le suivi a été réalisé de manière rétrospective. Nous avons exclu de ce travail les patients pour lesquels il n'était pas possible de capter le signal d'insuffisance tricuspide. 248 patients ont ainsi été exclus en raison de l'impossibilité de capter l'IT et d'estimer une Vmax de l'IT de qualité. Finalement, 1019 patients avec RA serré et Vmax de l'IT disponibles ont été inclus dans cette étude et analysés.

Caractéristiques cliniques

Nous avons recueilli les caractéristiques démographiques et cliniques au moment de l'inclusion comprenant les facteurs de risque cardiovasculaire (hypertension artérielle (HTA), diabète, dyslipidémie, obésité, tabagisme actif), la présence de symptômes (angor, syncope, NYHA \geq 2), la présence d'une cardiopathie ischémique (définie par un antécédent de syndrome coronarien aigu, d'une coronaropathie confirmée par angiographie [sténose \geq 50% du tronc commun ou \geq 70% de la coronaire droite, de l'interventriculaire antérieure ou de la circonflexe], ou par un antécédent de revascularisation coronaire), la présence de fibrillation atriale, et la présence d'une BPCO. La pression artérielle et la fréquence cardiaque étaient mesurées pour tous les patients au moment de l'échocardiographie. L'index de comorbidité de Charlson a été calculé pour tous les patients.

Tous les patients ont bénéficié d'une échocardiographie cardiaque complète dans les laboratoires d'échographie du CHU d'Amiens et à l'hôpital Saint Philibert de Lille. Les mesures étaient établies sur la moyenne de trois cycles cardiaques, cinq en cas de fibrillation atriale. La surface aortique était calculée en utilisant l'équation de continuité $S_{ao} = (\pi R^2/4) \times ITV_{aortique} / ITV_{sous\ aortique}$. Le diamètre de la chambre de chasse ventriculaire gauche (CCVG) était mesuré en para-sternal grand axe en zoomant sur la valve aortique en systole. L'ITV sous aortique était mesurée en Doppler pulsé par voie apicale cinq cavités, le gradient moyen aortique et la V_{max} par les différentes voies classiques, en ayant recours systématiquement à la sonde de doppler continu Pedoff (vue apicale, para-sternale droite, sus-sternale et sous-costale). La FEVG était estimée par la méthode de Simpson biplan. Les diamètres ventriculaire gauche et les épaisseurs pariétales étaient mesurés en télé-diastole et télé-systole en mode temps-mouvement (TM) quand cela était possible ou en bidimensionnel en parasternal grand-axe. La masse ventriculaire gauche était calculée par la formule de l'American Society of Echocardiography [12]. Le volume d'éjection systolique (VES) était calculé en multipliant le diamètre de la CCVG par l'ITV sous aortique et le débit cardiaque en multipliant le VES par la fréquence cardiaque. Le volume de l'oreillette gauche était mesuré en télésystole, valve mitrale fermée, en excluant les veines pulmonaires et l'auricule gauche, en utilisant la méthode du Simpson biplan en apical quatre cavités et deux cavités [13,14]. Les pressions de remplissage ventriculaire gauche (PRVG) étaient estimées par le rapport E/E' [15].

La mesure de la vélocité du flux d'IT est à la base de l'estimation des pressions pulmonaires, et exige donc rigueur et précision. Il faut impérativement repérer le flux d'IT en Doppler couleur et optimiser l'alignement entre la ligne de tir Doppler et le jet étudié afin d'éviter les sous-estimations de vitesse. Il est nécessaire d'utiliser plusieurs incidences (apicale, parasternale gauche petit axe, grand axe et sous-costale) afin de retenir celle où les flux sont les plus véloces et les enveloppes spectrales de meilleure qualité. Nous n'avons pas systématiquement retenu les V_{max} les plus élevées, car nous avons privilégié l'obtention d'enveloppes spectrales de qualité optimale, avec les contours les plus nets possibles. La V_{max} de l'IT retenue était basée sur une moyenne de trois mesures en rythme sinusal et de cinq mesures chez les patients en ACFA.

Nous n'avons pas retenu de valeur de Vmax de l'IT lorsque le signal Doppler était de qualité insuffisante. La Vmax de l'IT enregistrée en Doppler continu reflète le gradient qui existe en systole entre l'oreillette droite (OD) et le ventricule droit (VD). Un flux d'IT exploitable est enregistré chez 70 à 80 % des patients [16]. Par ailleurs, une insuffisance tricuspide laminaire invalide l'utilisation de la méthode d'estimation de la PAP à partir de la Vmax de l'IT. Elle correspond à une fuite massive, qui résulte dans l'annulation de pression entre le VD et l'OD. Compte-tenu du caractère aléatoire de l'estimation de la POD par échographie à partir de la taille et de la compliance de la VCI, nous avons décidé d'estimer le niveau de PAP en nous basant uniquement sur la valeur de la Vmax de l'IT, en nous calquant sur les recommandations de l'ESC en distinguant trois groupes :

- Vmax de l'IT \leq 2.8 m/s (qui correspond classiquement à une PAPs de 36.4 mmHg pour une pression de l'oreillette droite (POD) à 5 mmHg) : pas d'HTP
- Vmax de l'IT entre 2.9 et 3.4 m/s (PAPs entre 38.6 et 51.2 mmHg pour une POD à 5 mmHg) : HTP possible
- Vmax de l'IT $>$ 3.4 m/s (PAPs supérieure à 51.2 mmHg pour une POD à 5 mmHg) : HTP très probable.

Nous avons étudié la valeur pronostique de la Vmax de l'IT dans le RA serré. Le critère de jugement était la mortalité toute cause à 5 ans. Les patients étaient suivis soit dans le CHU d'Amiens, soit à l'hôpital Saint Philibert de Lille, soit en ville par leurs cardiologues traitants. Les dates des décès étaient recueillies à partir des comptes rendus d'hospitalisation, des certificats de décès, ou en contactant les médecins traitant et les cardiologues des patients. Le suivi médian était de 45 [6-182] mois.

Analyse statistique

Nous avons utilisé le logiciel SPSS v 18.0 (IBM) pour les analyses statistiques. Les variables continues étaient exprimées en moyenne \pm déviation standard ou par la médiane accompagnée de l'intervalle interquartile et les variables ordinales en nombre et pourcentage. La population étudiée a été divisée en trois groupes correspondant aux valeurs seuils des dernières recommandations de l'ESC et ERS [6] de la Vmax de l'IT : Vmax de l'IT \leq 2.8 m/s (groupe 1), Vmax de l'IT entre 2.9 et 3.4 m/s (groupe 2) et Vmax de l'IT $>$ 3.4 m/s (groupe 3). Le

groupe 1 Vmax de l'IT ≤ 2.8 m/s a été défini comme groupe de référence. Le groupe 3 Vmax de l'IT > 3.4 m/s, a été identifié comme le groupe HTP. Dans une deuxième analyse, nous avons séparé la population en trois groupes, en comparant le groupe HTP (Vmax de l'IT > 3.4 m/s) au reste de la population (Vmax de l'IT ≤ 3.4 m/s). Les relations entre les variables continues et les différents groupes étaient calculées en utilisant le test ANOVA (pour les variables à distribution normale) ou le test de Kruskal-Wallis (pour les variables à distribution non normale). Le test du χ^2 était utilisé pour analyser la relation entre les différents groupes et les variables ordinales. La significativité entre le groupe de référence et les autres groupes était recherchée s'il y avait une différence significative globale. Les différences individuelles étaient recherchées en utilisant le test de Mann Whitney U (avec correction de Bonferroni pour les comparaisons multiples) pour les variables à distribution non normale et le test de Tukey pour les variables à distribution normale. La Vmax de l'IT était utilisée comme la variable dépendante. Une valeur de $p < 0,05$ était considérée comme statistiquement significative.

La survenue d'événements a été analysée en utilisant des modèles de Cox univariés et multivariés avec la Vmax de l'IT comme variable ordinale indépendante. Nous n'avons pas utilisé de technique de construction de modèles et avons utilisé dans nos modèles des covariables considérées comme ayant classiquement un impact pronostique potentiel sur des modèles épidémiologiques. Ces covariables étaient l'âge, le sexe, le stade NYHA, l'hypertension artérielle, la présence d'une BPCO ou d'une cardiopathie ischémique, l'index de comorbidité de Charlson (sans l'âge), la surface aortique et la FEVG (modèle 1). La chirurgie de remplacement valvulaire aortique a été ajoutée dans un deuxième modèle et traitée comme une variable dépendante du temps (modèle 2).

Nous avons également réalisé une analyse du sous-groupe des patients asymptomatiques ou pauci-symptomatiques, définis par un stade I ou II de la classification NYHA, afin de tester l'impact pronostique de la Vmax de l'IT dans cette population.

Résultats :

Caractéristiques générales de la population

La population étudiée comportait 1019 patients (**Tableau 1**). L'âge moyen était de 74 ± 11 ans. Il y avait 541 (53.1%) hommes et 478 (46.9%) femmes. La surface corporelle moyenne était de 1.88 ± 0.2 m². 794 (77.9%) patients étaient symptomatiques, 742 (73.1%) patients étaient hypertendus, 295 (29.1%) diabétiques, 558 (54.8%) patients étaient coronariens. 191 (22.9%) patients avaient une BPCO. 253 (24.8%) patients étaient franchement symptomatiques avec une dyspnée de stade NYHA III et IV. Les patients étaient divisés en trois groupes selon la Vmax de l'IT : Vmax de l'IT ≤ 2.8 m/s (groupe 1, pas d'HTP, de référence), Vmax de l'IT entre 2.9 et 3.4 m/s (groupe 2, HTP possible), Vmax de l'IT > 3.4 m/s (groupe 3, HTP).

Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes en terme de surface corporelle ($p=0.14$), de pression artérielle systolique ($p=0.645$) d'antécédent de syncope ($p=0.364$), de coronaropathie ($p=0.826$) et d'index de comorbidité de Charlson ($p=0.122$). Plus la Vmax de l'IT était élevée, plus les patients étaient âgés ($p<0.001$). Il y avait plus de femmes dans le groupe 3 (Vmax de l'IT > 3.4 m/s) et plus de patients très symptomatiques (NYHA 3 et 4) ($p=0.008$ et $p<0.001$ respectivement). Plus la Vmax de l'IT était élevée, plus il y avait d'hypertendus ($p=0.014$), de diabétiques ($p=0.048$) et de patients BPCO ($p<0.001$).

Paramètres échographiques

Dans le **tableau 2** sont exposés les paramètres échographiques des patients. Les patients des trois groupes avaient des surfaces aortiques indexées ($p=0.147$) et non indexées ($p=0.473$) comparables. Il n'y avait pas de différence significative entre les Vmax du flux aortique ($p=0.323$) et les gradients moyens transaortiques dans les 3 groupes ($p=0.151$).

Les patients des trois groupes n'avaient pas de différence significative en terme de CCVG ($p=0.067$) et de débit cardiaque ($p=0.05$). L'ITV sous aortique était plus basse dans le groupe 3 (Vmax de l'IT > 3.4 m/s), ainsi que le volume d'éjection systolique non indexé ($p=0.005$) et indexé ($p=0.039$) et la FEVG ($p=0.001$).

Comparé au groupe 1 de référence (V_{\max} de l'IT ≤ 2.8 m/s), les patients avec une V_{\max} de l'IT > 3.4 m/s avaient des VG plus dilatés tant sur les diamètres télédiastoliques ($p=0.002$) et télésystoliques ($p<0.001$) que sur les volumes télédiastoliques ($p=0.042$) et télésystoliques ($p=0.001$), plus hypertrophiés ($p<0.001$), des fractions d'éjection plus basses ($p<0.001$) et des pressions de remplissage plus élevées ($p<0.001$). Le volume de l'oreillette gauche était significativement plus important dans le groupe V_{\max} de l'IT > 3.4 m/s, aussi bien en valeur indexée qu'en valeur absolue ($p<0.001$).

Tableau 1: Caractéristiques générales de la population totale selon la V_{\max} de l'IT

Variable	Overall population (n=1019)	$V_{\max} \leq 2.8$ m/s (n=695)	$V_{\max} 2.9-3.4$ m/s (n=212)	$V_{\max} >3.4$ m/s (n=112)	p value
Demographics, baseline data and symptoms					
Age (years)	74±11	73.5±11	76±10*	77±11*	<0.001
Male sex (% , n)	541 (53.1%)	384 (55.3%)	107 (50.5%)	50 (44.6%)	0.008
Body surface area (m ²)	1.88±0.2	1.89±0.2	1.88±0.2	1.85±0.2	0.140
Systolic blood pressure (mmHg)	137±19	137±19	136±20	135±23	0.645
Symptomatic patients (% , n)	794 (77.9%)	527 (75.8%)	163 (76.9%)	104 (92.9%)†	<0.001
Angina (% , n)	235 (23.2%)	172 (24.9%)	49 (23.1%)	14 (12.6%)*	0.017
Syncope (% , n)	125 (12.3%)	92 (12.3%)	22 (10.4%)	11 (9.8%)	0.364
NYHA (% , n)					
1-2	767 (75.3%)	555 (79.9%)	155 (73.1%)*	57 (50.9%)†	<0.001
3-4	253 (24.8%)	140 (20.1%)	58 (27.4%)*	55 (49.1%)†	
Medical history and risk factors					
Hypertension (% ,n)	742 (73.1%)	486 (70.3%)	167 (78.8%)*	89 (79.5%)*	0.014
Diabetes mellitus (% ,n)	295 (29.1%)	186 (26.9%)	67 (31.6%)	42 (37.5%)	0.048
Coronary artery disease (% , n)	558 (54.8%)	376 (54.1%)	119 (56.1%)	63 (56.3%)	0.826
Prior atrial fibrillation (% , n)	314 (30.9%)	168 (24.2%)	86 (40.6%)†	60 (53.6%)†	<0.001
Chronic obstructive pulmonary disease (% , n)	191 (22.9%)	112 (19.7%)	48 (26.2%)	31 (37.8%)†	0.001
Comorbidity					
Charlson comorbidity index	2±1.7	1.9±1.7	2.1±1.7	2.2±1.7	0.122
†p<0.001, individual category versus $V_{\max} \leq 2.8$ m/s					
*p<0.05, individual category versus $V_{\max} \leq 2.8$ m/s					

Tableau 2: Paramètres échographiques de la population totale selon la Vmax de l'IT

Variable	Overall population (n=1019)	Vmax ≤ 2.8 m/s (n=695)	Vmax 2.9-3.4 m/s (n=212)	Vmax >3.4 m/s (n=112)	p value
Aortic valve					
Aortic valve area (cm ²)	0.76 (0.61-0.90)	0.78 (0.62-0.90)	0.75 (0.60-0.90)	0.73 (0.60-0.86)	0.147
Indexed aortic valve area (cm ² /m ²)	0.40 (0.33-0.48)	0.40 (0.34-0.48)	0.40 (0.33-0.48)	0.39(0.32-0.47)	0.473
Peak aortic jet velocity (m/s)	4.3 (3.7-4.8)	4.3 (3.8-4.8)	4.3 (3.7-4.8)	4.2 (3.4-4.6)	0.323
Transaortic mean pressure gradient (mmHg)	46 (35-58)	47 (35-59)	45 (35-58)	45 (30-55)	0.151
Cardiac output					
LV outflow tract diameter (mm)	22 (20-23)	22 (20-23)	22 (20.5-23)	21.5 (20-23)	0.067
LV outflow tract velocity time integral (cm)	21 (18-24)	21 (18-24)	20 (17-23) *	19.5 (16-23) *	0.005
Stroke volume (ml)	76 (63-88)	78.5 (65-90)	75 (62-89) *	72 (54-87) *	0.005
Indexed stroke volume (ml/m ²)	41 (34-47)	41.5 (35-47.6)	39.7 (32-47) *	39 (30-46) *	0.039
Cardiac output (L/min)	5.5 (4.5-6.6)	5.6 (4.6-6.6)	5.5 (4.5-6.6)	5 (4.2-6.4) *	0.050
Left ventricular function					
LV end-diastolic diameter (mm)	50 (45-54)	49 (44-53)	50 (45-55)	51 (46-56) *	0.002
LV end-systolic diameter (mm)	31 (27-35)	30 (27-34)	32 (27-38)	33 (27-40) *	<0.001
LV end-diastolic septum thickness (mm)	13 (11-15)	13 (11-15)	13 (11-15)	13 (12-15)	0.894
Ejection fraction (%)	63 (57-69)	64 (58-69)	62 (55-67) *	61 (50-68) †	0.001
LV mass (g)	238 (189-295)	232 (185-291)	247 (191-309)	254 (105-312) *	0.006
Indexed LV mass (g/m ²)	126 (101-155)	123 (99-151)	130 (102-163) *	139 (113-170) *	<0.001
LV end-diastolic volume (ml)	115 (85-154)	113 (80-152)	117 (90-164) *	123 (89-163) *	0.042
LV end-systolic volume (ml)	42 (28-61)	41 (28-56)	44 (32-67) *	50 (32-72) †	0.001
E/A	0.8 (0.6-1)	0.7 (0.6-0.9)	0.8 (0.7-1.2) †	1.4 (1-2.2) †	<0.001
E/E'	11.5 (8.5-9)	10.9 (8.2-14.6)	13 (9.7-18.8) *	14.8 (10.7-19.2) †	<0.001
Left atrial volume (ml)	79 (61-101)	75 (59-95)	85 (65-113) †	100 (75-122) †	<0.001
Left atrial volume index (ml/m ²)	41 (33-53)	39 (31-49)	45 (35-60) †	52 (40-67) †	<0.001

†p<0.001, individual category versus Vmax ≤ 2.8 m/s

*p<0.05, individual category versus Vmax ≤ 2.8 m/s

Dans le groupe 2 (Vmax de l'IT entre 2.9 et 3.4 m/s), il n'y avait pas de différence avec le groupe de référence pour le diamètre télédiastolique mais le diamètre télésystolique était plus élevé (p<0.05) ainsi que les volumes télésystolique (p<0.05) et télédiastolique (p<0.05) ; la masse ventriculaire gauche indexée était également plus élevée (p<0.001) en comparaison au groupe de référence.

Impact pronostique de la Vmax de l'IT dans la population totale

Le suivi a débuté à la date de réalisation de l'échographie. 283 décès sont survenus dans notre population d'étude. Le suivi médian était de 45 [6-182] mois. 700 patients ont bénéficié d'un remplacement valvulaire aortique : une bioprothèse a été implantée chez 466 patients (66.6 %), une prothèse mécanique chez 234 patients (33.4%) et 176 patients (25.1 %) ont eu au moins un pontage coronarien associé.

Le critère de jugement était l'impact pronostique de la Vmax de l'IT sur la mortalité totale à cinq ans en utilisant les modèles de Cox (analyses univariée et multivariée) en comparant les groupes entre eux.

A) Analyse de Cox univariée:

L'analyse a porté sur les 1019 patients. Il y avait une différence globale statistiquement significative en terme de mortalité totale au cours du suivi lorsque l'on comparait les trois groupes ($p < 0.001$). Il existait une augmentation de la mortalité dans le groupe Vmax de l'IT > 3.4 m/s comparé au groupe de référence Vmax de l'IT ≤ 2.8 m/s, (HR=1.46 [1.24-1.72], $p < 0.001$), ainsi que dans le groupe Vmax de l'IT entre 2.9 et 3.4 m/s comparé au groupe de référence Vmax de l'IT ≤ 2.8 m/s, (HR 1.71 [1.30-2.26], $p < 0.001$).

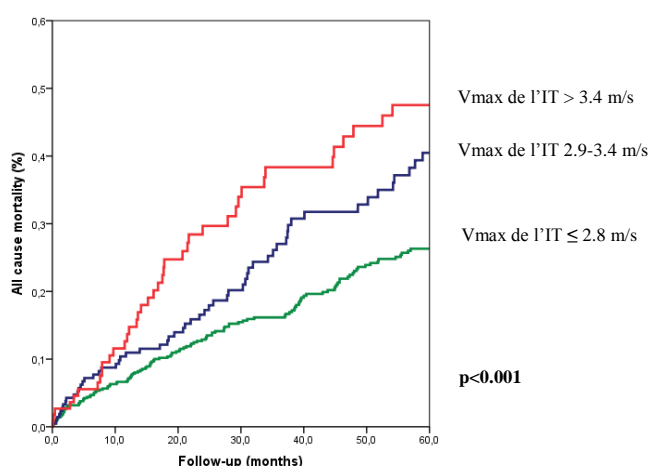


Figure 2: Courbes de Cox non ajustée de mortalité totale selon les trois groupes de Vmax de l'IT

Quand on scindait la population en deux groupes (V_{\max} de l'IT ≤ 3.4 m/s et > 3.4 m/s), on observait une mortalité totale à 5 ans significativement plus élevée dans le groupe V_{\max} de l'IT > 3.4 m/s (HR=1.87 [1.37-2.56], $p<0.001$) (**Figure 3**).

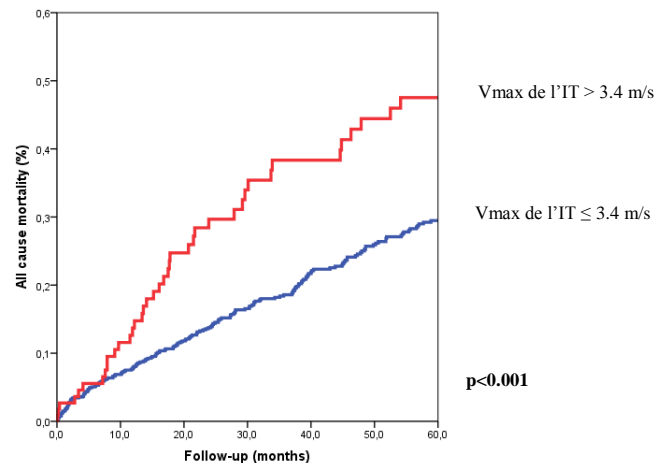


Figure 3: Courbes de Cox non ajustée de mortalité totale selon les deux groupes de V_{\max} de l'IT > 3.4 m/s ou ≤ 3.4 m/s (HR=1.87 [1.37-2.56], $p<0.001$)

B) Analyses de Cox multivariées:

Nous avons utilisé dans nos modèles les covariables classiques considérées comme ayant un impact pronostique potentiel. Ces covariables étaient l'âge, le sexe, l'hypertension artérielle, le stade NYHA, la présence d'une BPCO, d'une cardiopathie ischémique, l'index de comorbidité de Charlson, la surface aortique et la FEVG. La chirurgie de remplacement valvulaire aortique a été ajoutée dans un deuxième modèle (modèle 2) et traitée comme une variable dépendante du temps.

Tableau 3: Risque relatif de mortalité toute cause sur la population totale et dans le sous-groupe des patients asymptomatiques ou pauci-asymptomatiques durant le suivi associé à une Vmax de l'IT entre 2,9 et 3,4 m/s et une Vmax > 3,4 m/s par rapport au groupe de référence (Vmax de l'IT ≤ 2.8 m/s) en analyses univariée et multivariée

Vmax de l'IT	HR	IC	p
Population totale (n=1019)			
Univariée	p<0.001		
Vmax ≤ 2.8 m/s	groupe de référence		
Vmax 2.9-3.4 m/s	1.71	[1.30-2.26]	<0.001
Vmax > 3.4 m/s	1.46	[1.24-1.72]	<0.001
Analyse multivariée			
Modèle 1 *	p=0.005		
Vmax ≤ 2.8 m/s	groupe de référence		
Vmax 2.9-3.4 m/s	1.21	[0.88-1.66]	0.252
Vmax > 3.4 m/s	1.30	[1.08-1.58]	0.007
Modèle 2 †	p=0.004		
Vmax ≤ 2,8 m/s	groupe de référence		
Vmax 2.9-3.4 m/s	1.24	[0.96-1.59]	0.095
Vmax > 3.4 m/s	1.20	[1.03-1.40]	0.016
Sous-groupe de patients pauci-ou asymptomatiques (n=767)			
Analyse univariée	p<0.001		
Vmax ≤ 2.8 m/s	groupe de référence		
Vmax 2,9-3,4 m/s	1.74	[1.25-2.44]	0.001
Vmax > 3.4 m/s	1.49	[1.19-1.85]	<0.001
Analyse multivariée			
Modèle 1 *	p=0.088		
Vmax ≤ 2.8 m/s	groupe de référence		
Vmax 2.9-3.4 m/s	1.17	[0.8-1.7]	0.407
Vmax > 3.4 m/s	1.21	[0.948-1.552]	0.125
Modèle 2 †	p=0.012		
Vmax ≤ 2.8 m/s	groupe de référence		
Vmax 2.9-3.4 m/s	1.34	[0.99-1.81]	0.062
Vmax > 3.4 m/s	1.19	[0.98-1.45]	0.082

* Modèle 1: ajustement à l'âge, au sexe, à l'hypertension artérielle, au stade NYHA, à la présence d'une cardiopathie ischémique, d'une BPCO, à l'index de comorbidité de Charlson, à la surface aortique et à la fraction d'éjection ventriculaire gauche.

†Modèle 2: ajustement à l'âge, au sexe, à l'hypertension artérielle, au stade NYHA, à la présence d'une cardiopathie ischémique, d'une BPCO, à l'index de comorbidité de Charlson, à la surface aortique et à la fraction d'éjection ventriculaire gauche et au remplacement valvulaire aortique.

Modèle 1:

Dans ce modèle non ajusté à la chirurgie, il existait une différence statistiquement significative entre les trois groupes ($p=0.005$). Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre le groupe Vmax de l'IT entre 2.9 et 3.4 m/s et le groupe de référence Vmax de l'IT ≤ 2.8 m/s, ($p=0.252$). En revanche, il existait une différence statistiquement significative entre le groupe Vmax de l'IT > 3.4 m/s comparé au groupe de référence Vmax de l'IT ≤ 2.8 m/s, (HR=1.30 [1.08-1.58] $p=0.007$).

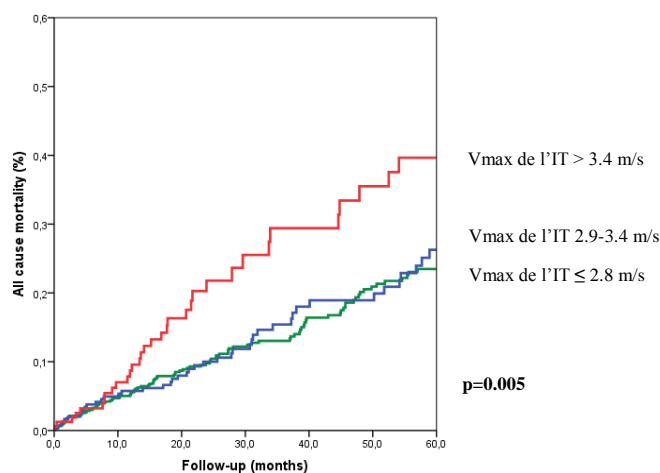


Figure 4: Courbes de Cox de mortalité totale ajustées selon les trois groupes de Vmax de l'IT sans ajustement à la chirurgie

Lorsque l'on comparait le groupe Vmax de l'IT > 3.4 m/s et le groupe Vmax de l'IT ≤ 3.4 m/s (**Figure 5**), il existait une mortalité totale significativement augmentée dans le groupe Vmax de l'IT > 3.4 m/s (HR=1.65 [1.16-2.35], $p=0.006$).

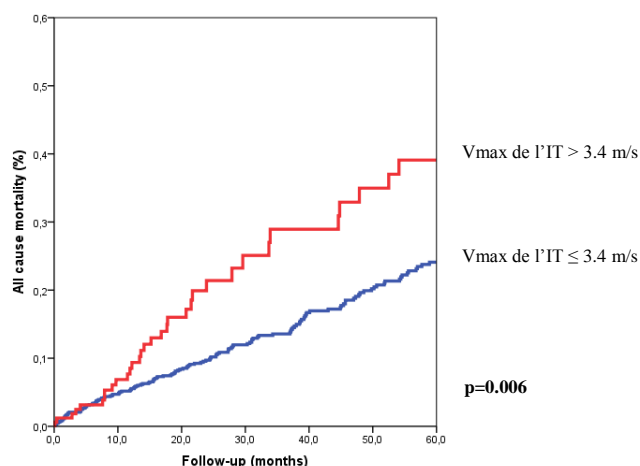


Figure 5: Courbes de Cox de mortalité totale ajustées selon les deux groupes de Vmax de l'IT > 3.4 m/s ou ≤ 3.4 m/s sans ajustement à la chirurgie (HR=1.65 [1.16-2.35], p=0.006)

Modèle 2:

Dans ce modèle ajusté à la chirurgie, il y avait une différence globale statistiquement significative entre les trois groupes, (p=0.004). Il n'y avait pas de différence significative entre le groupe Vmax de l'IT entre 2,9 et 3.4 m/s et le groupe de référence Vmax de l'IT ≤ 2.8 m/s, (HR =1.24 [0.96-1.59], p=0.095). En revanche, il y avait une différence significative entre le groupe Vmax de l'IT > 3.4 m/s et le groupe de référence Vmax de l'IT ≤ 2.8 m/s, (HR=1.20 [1.03-1.40], p=0.016).

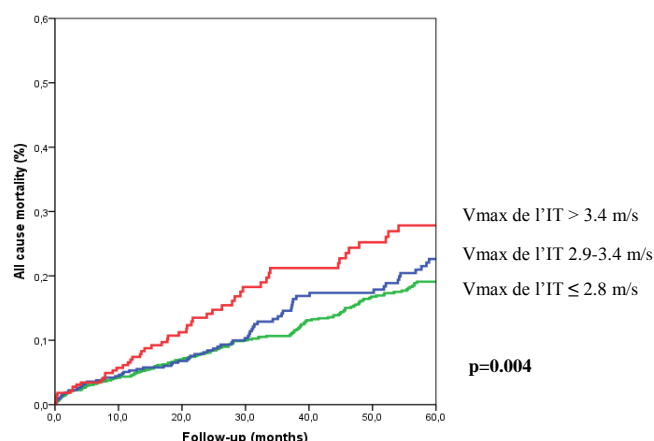


Figure 6: Courbes de Cox de mortalité totale ajustées selon les trois groupes de Vmax de l'IT avec ajustement à la chirurgie

Lorsque l'on étudiait les deux groupes V_{\max} de l'IT > 3.4 m/s et V_{\max} de l'IT ≤ 3.4 m/s (**Figure 7**), on notait une augmentation significative de la mortalité dans le groupe V_{\max} de l'IT > 3.4 m/s, (HR=1.41 [1.06-1.86], $p=0.017$).

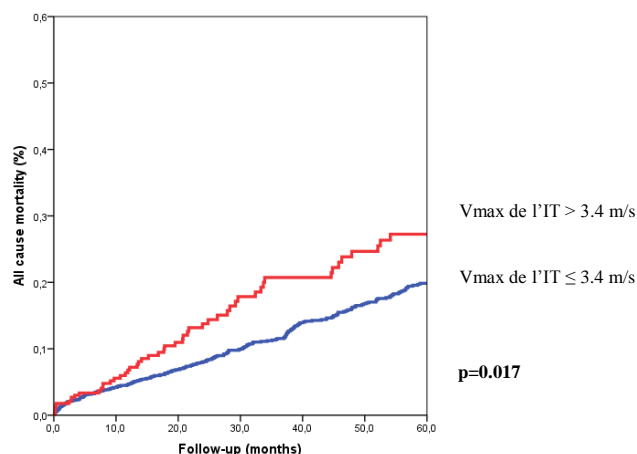


Figure 7: Courbes de Cox de mortalité totale ajustées selon les deux groupes de V_{\max} de l'IT > 3.4 m/s ou ≤ 3.4 m/s avec ajustement à la chirurgie (HR=1.41 [1.06-1.86], $p=0.017$)

Analyse de l'impact pronostique de la V_{\max} de l'IT chez les patients asymptomatiques et pauci-symptomatiques

Au sein de notre population, nous avons réalisé une analyse de sous-groupe pour tester l'impact pronostique de l'estimation du niveau de PAP chez les 766 patients (75.1 %) asymptomatiques et pauci-symptomatiques, NYHA 1 et 2 respectivement. Une première analyse scindait la population en trois groupes : V_{\max} de l'IT ≤ 2.8 m/s, V_{\max} de l'IT entre 2.9 et 3.4 m/s et V_{\max} de l'IT > 3.4 m/s. Nous avons répété les mêmes analyses en séparant la population en deux groupes selon la V_{\max} de l'IT, (> 3.4 m/s et ≤ 3.4 m/s).

Nous avons réalisé une analyse de Cox univariée, et multivariée avec les mêmes covariables d'ajustement dont la présence d'une BPCO (modèle 1). La chirurgie de remplacement valvulaire aortique a été ajoutée dans un deuxième modèle (modèle 2) et traitée comme une variable dépendante du temps.

Tableau 4: Risque relatif de mortalité toute cause sur la population totale et dans le sous-groupe des patients asymptomatiques ou pauci-asymptomatiques durant le suivi associé à une Vmax de l'IT > 3,4 m/s par rapport à une Vmax de l'IT ≤ 3,4 m/s en analyses univariée et multivariée

Vmax de l'IT	HR	IC	p
Population totale (n=1019)			
Univariée			
Vmax ≤ 3.4 m/s	groupe de référence		
Vmax > 3.4 m/s	1.87	[1.37-2.56]	<0,001
Analyse multivariée			
Modèle 1 *			
Vmax ≤ 3.4 m/s	groupe de référence		
Vmax > 3.4 m/s	1.65	[1.16-2.35]	0.006
Modèle 2 †			
Vmax ≤ 3.4 m/s	groupe de référence		
Vmax > 3.4 m/s	1.41	[1.06-1.86]	0.017
Sous-groupe de patients pauci-ou asymptomatiques (n=767)			
Univariée			
Vmax ≤ 3.4 m/s	groupe de référence		
Vmax > 3.4 m/s	1.94	[1.26-1.72]	0.002
Analyse multivariée			
Modèle 1 *			
Vmax ≤ 3.4 m/s	groupe de référence		
Vmax > 3.4 m/s	1.65	[1.01-2.69]	0.044
Modèle 2 †			
Vmax ≤ 3.4 m/s	groupe de référence		
Vmax > 3.4 m/s	1.63	[1.12-2.38]	0.010

* Modèle 1: ajustement à l'âge, au sexe, à l'hypertension artérielle, au stade NYHA, à la présence d'une cardiopathie ischémique, d'une BPCO, à l'index de comorbidité de Charlson, à la surface aortique et à la fraction d'éjection ventriculaire gauche.

†Modèle 2: ajustement à l'âge, au sexe, à l'hypertension artérielle, au stade NYHA, à la présence d'une cardiopathie ischémique, d'une BPCO, à l'index de comorbidité de Charlson, à la surface aortique et à la fraction d'éjection ventriculaire gauche et au remplacement valvulaire aortique.

Caractéristiques générales du sous-groupe

Parmi les 767 patients asymptomatiques ou pauci-asymptomatiques, 555 patients (72.4 %) étaient dans le groupe de référence Vmax de l'IT $\leq 2,8$ m/s, 155 patients dans le groupe Vmax de l'IT entre 2.9 et 3.4 m/s (20.2 %) et 57 patients (7.4 %) dans le groupe Vmax de l'IT > 3.4 m/s (**Tableau 5**).

L'âge moyen était de 73 ± 11.5 ans. Il y avait 431 (56.2%) hommes et 336 (43.8%) femmes. La surface corporelle moyenne était de 1.88 ± 0.22 m². 544 (71.3%) patients étaient hypertendus, 207 (27.1%) diabétiques, 411 (53.6%) patients étaient coronariens. 125 (19.5%) patients avaient une BPCO. Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes en terme de surface corporelle ($p=0.696$), de pression artérielle systolique ($p=0.417$), de coronaropathie (0.396), d'hypertension artérielle systolique ($p=0.068$), de diabète ($p=0.101$) et d'index de comorbidité de Charlson ($p=0.327$). Plus la Vmax de l'IT était élevée, plus les patients étaient âgés ($p<0.001$). Il y avait plus de femmes dans le groupe 3 (Vmax de l'IT > 3.4 m/s) ($p=0.030$). Plus la Vmax de l'IT était élevée, plus il y avait de patients BPCO ($p=0.007$).

Tableau 5: Caractéristiques générales des patients asymptomatiques et pauci-symptomatiques (NYHA 1 et 2) selon la Vmax de l'IT

Variable	NYHA 1-2 (n=767)	Vmax ≤ 2.8 m/s (n=555)	Vmax 2.9-3.4 m/s (n=155)	Vmax >3.4 m/s (n=57)	p value
Demographics, baseline data and symptoms					
Age (years)	73.5 \pm 11.5	72.5 \pm 11.7	75.5 \pm 10*	76.5 \pm 11.5*	0.001
Male sex (% , n)	431 (56.2%)	326 (58.7%)	81 (52.3%)	24(42.1%)	0.030
Body surface area (m ²)	1.88 \pm 0.22	1.89 \pm 0.22	1.87 \pm 0.23	1.86 \pm 0.22	0.696
Systolic blood pressure (mmHg)	138 \pm 19	138 \pm 19	138 \pm 19	134 \pm 21	0.417
NYHA (% , n)					
1	298 (38.9%)	226 (40.7%)	62(40%)	10 (17.5%)	0.003
2	469 (61.1%)	329 (59.3%)	93 (60%)	47 (82.5%)	
Medical history and risk factors					
Hypertension (% ,n)	544 (71.3%)	380 (69%)	79 (76.8%)	45 (78.9%)	0.068
Diabetes mellitus (% ,n)	207 (27.1%)	141 (25.6%)	44 (28.4%)	22 (38.6%)	0.101
Coronary artery disease (% , n)	411(53.6%)	289 (52.1%)	89 (57.4%)	33 (57.9%)	0.396
Prior atrial fibrillation (% , n)	208 (27.2%)	121 (21.9%)	56 (36.1%)	31 (54.4%)	<0.001
Chronic obstructive pulmonary disease (% , n)	125 (19.5%)	81(17.5%)	28 (20.9%)	16 (37.2%)	0.007
Comorbidity					
Charlson comorbidity index	1.91 \pm 1.72	1.87 \pm 1.7	2 \pm 1.69	2.1 \pm 1.89	0.327

A) Analyse de Cox univariée :

L'analyse a porté sur les 767 patients. Il y avait une différence globale statistiquement significative en terme de mortalité totale au cours du suivi lorsque l'on comparait les trois groupes ($p < 0.001$). Il existait une augmentation de la mortalité dans le groupe Vmax de l'IT > 3.4 m/s comparé au groupe de référence Vmax de l'IT ≤ 2.8 m/s, (HR=1.49 [1.19-1.85], $p < 0.001$), ainsi que dans le groupe Vmax de l'IT entre 2.9 et 3.4 m/s comparé au groupe de référence Vmax de l'IT ≤ 2.8 m/s, (HR=1.74 [1.25-2.44], $p = 0.001$).

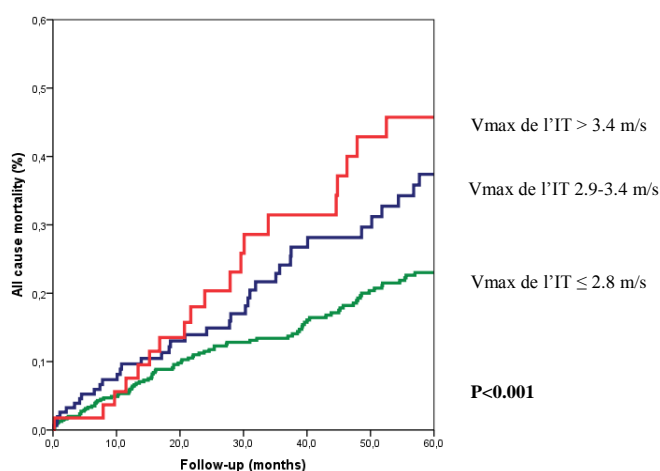


Figure 8: Courbes de Cox univariée de mortalité selon les trois groupes de Vmax de l'IT

Lorsque l'on scindait la population en deux groupes, Vmax de l'IT > 3.4 m/s et ≤ 3.4 m/s, il existait une augmentation significative de la mortalité dans le groupe Vmax de l'IT > 3.4 m/s comparé au groupe Vmax de l'IT ≤ 3.4 m/s (HR=1.94 [1.26-2.98], $p = 0.002$).

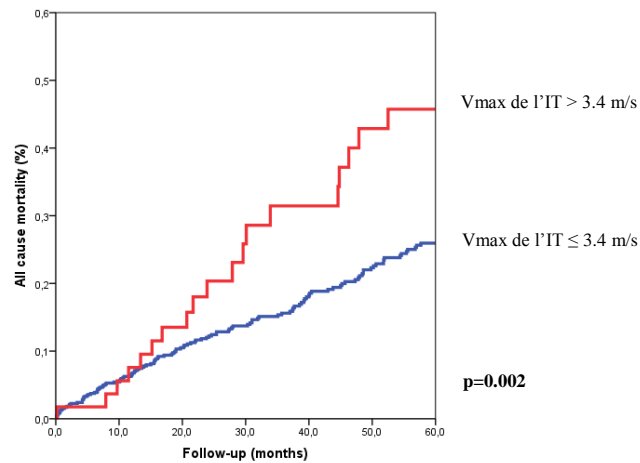


Figure 9: Courbes de Cox univariée de mortalité selon les deux groupes de Vmax de l'IT > 3.4 m/s et ≤ 3.4 m/s (HR=1.94 [1.26-2.98], p=0.002)

B) Analyses de Cox multivariées :

Modèle 1 :

Dans le modèle non ajusté à la chirurgie, il n'y avait pas de différence statistiquement significative (mais une tendance) en terme de mortalité globale à 5 ans entre les trois groupes (Vmax de l'IT ≤ 2.8 m/s, entre 2.9 et 3.4 m/s et > 3.4 m/s) (p=0.088). Lorsque l'on comparait le groupe Vmax de l'IT > 3.4 m/s au groupe de référence Vmax de l'IT ≤ 2.8 m/s, il n'y avait pas de différence significative de mortalité à 5 ans, (HR=1.21 [0.948-1.552], p=0.125). En comparant le groupe Vmax de l'IT entre 2.9 et 3.4 m/s au groupe de référence, il n'y avait pas non plus de différence significative de mortalité à 5 ans, (HR=1.17 [0.8-1.7], p=0.407).

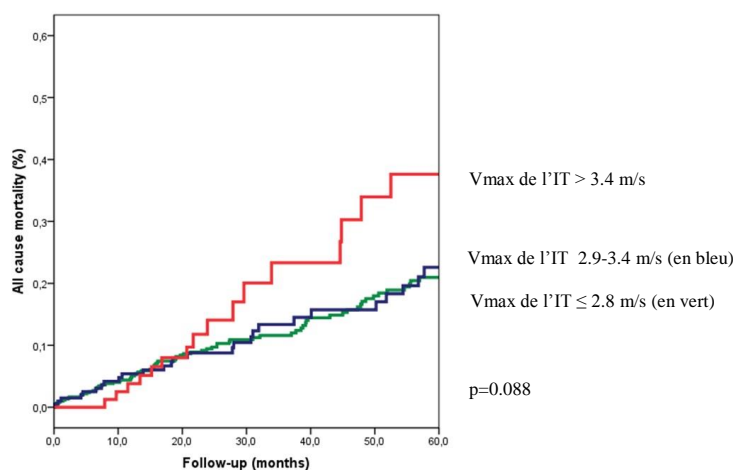


Figure 10: Courbes de Cox ajustées de mortalité totale à 5 ans selon les trois groupes de Vmax de l'IT chez les asymptomatiques et pauci-symptomatiques sans ajustement à la chirurgie

La comparaison des deux groupes Vmax de l'IT > 3.4 m/s et Vmax de l'IT ≤ 3.4 m/s montrait une augmentation significative du risque de mortalité dans le groupe Vmax de l'IT > 3.4 m/s (HR=1.65 [1.01-2.69], p=0.044).

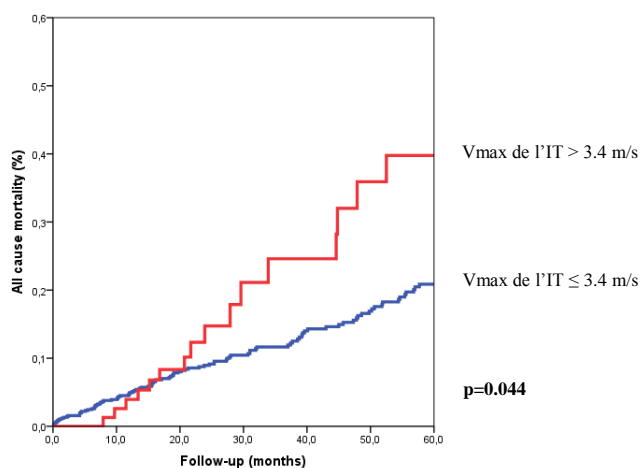


Figure 11: Courbes de Cox ajustées de mortalité totale à 5 ans selon les deux groupes de Vmax de l'IT (> 3.4 et ≤ 3.4 m/s) chez les asymptomatiques et pauci-symptomatiques sans ajustement à la chirurgie (HR=1.65 [1.01-2.69], p=0.044)

Modèle 2 :

Dans le modèle ajusté à la chirurgie, il existait une différence globale de mortalité totale à 5 ans statistiquement significative entre les 3 groupes de Vmax de l'IT ($p=0.012$). Nous n'avons pas montré de différence significative de mortalité totale (mais il existait une nette tendance) entre le groupe Vmax de l'IT > 3.4 m/s et le groupe de référence, (HR=1.19 [0.98-1.45], $p=0.082$). Il n'y avait pas non plus de différence significative de mortalité totale (mais il existait aussi une nette tendance) entre le groupe Vmax de l'IT entre 2.9 et 3.4 m/s par rapport au groupe de référence, (HR=1.34 [0.99-1.81], $p=0.062$).

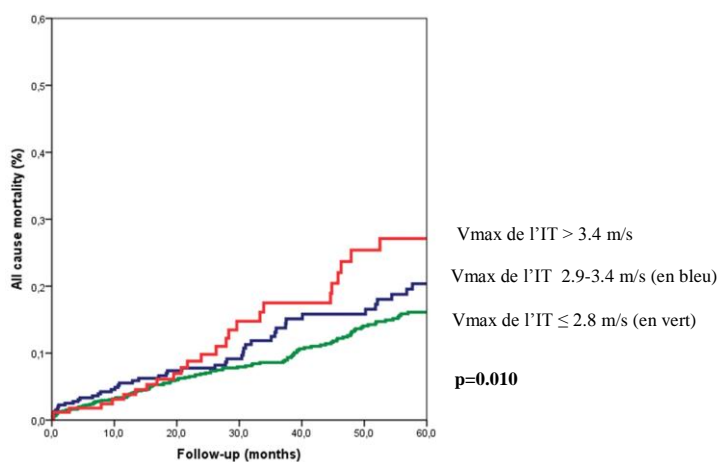


Figure 12 : Courbes de Cox ajustées de mortalité totale à 5 ans selon les trois groupes de Vmax de l'IT chez les asymptomatiques et pauci-symptomatiques avec ajustement à la chirurgie

Lorsque l'on comparait l'on scindait la population en deux groupes, Vmax de l'IT > 3.4 m/s et ≤ 3.4 m/s, il existait une augmentation significative de la mortalité dans le groupe Vmax de l'IT > 3.4 m/s (HR=1.63 [1.12-2.38], $p=0.010$).

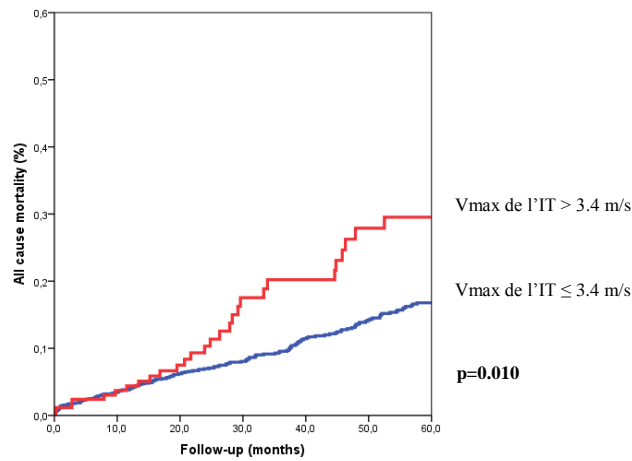


Figure 13: Courbes de Cox ajustées de mortalité totale à 5 ans selon les deux groupes de Vmax de l'IT (> 3.4 et ≤ 3.4 m/s) chez les patients asymptomatiques et pauci-symptomatiques avec ajustement à la chirurgie

Discussion :

Nous avons constitué une large cohorte (n=1019) de patients atteints de RA serré, chez lesquels une estimation échographique de la Vmax de l'IT était disponible à l'inclusion. Dans notre étude, la Vmax de l'IT était très en faveur d'une HTP (> 3.4 m/s) chez 112 patients (11 %), ce qui correspond à une PAPs estimée à 51.2 mmHg pour une POD estimée à 5 mmHg. La Vmax de l'IT était liée à la surface aortique non indexée, aux diamètres ventriculaires gauches, à la FEVG, à la masse ventriculaire gauche, aux pressions de remplissage (E/E'), au volume de l'oreillette gauche et à la fibrillation atriale (**tableau 2**).

Nous avons mis en évidence qu'une Vmax de l'IT > 3.4 m/s grève la mortalité à 5 ans sur notre cohorte de 1019 patients avec RA serré, par rapport aux patients avec PAP normale. Ceci corrobore les données de la littérature, qui ont déjà suggéré cette association au travers de plusieurs études. Certaines études antérieures avaient placé le seuil de PAPs délétère pour le pronostic à 40 mmHg (environ 2.95 m/s pour une POD à 5 mmHg), mais des données suggèrent que le seuil de 3.4 m/s (environ 50 mmHg pour une POD à 5 mmHg) est un

tournant dans l'histoire naturelle du RA. Un des points forts de notre travail est que nous avons ajusté cet impact à la présence de BPCO, qui est un facteur de confusion important, la BPCO représentant une cause fréquente et classique d'HTP. En effet, la BPCO peut à terme donner d'authentiques HTP pré-capillaires du groupe 3, et peut donc représenter un facteur de confusion. Cet ajustement n'est habituellement pas réalisé dans la littérature quand l'on s'intéresse à l'impact pronostique de la PAP dans le RA.

Nous avons donc montré un impact pronostique péjoratif d'une V_{max} de l'IT > 3.4 m/s, et cet impact persiste après ajustement au sexe, à l'âge, à l'HTA, au stade NYHA, au statut coronarien, à l'index de comorbidité de Charlson, à la surface aortique, à la FEVG et au remplacement valvulaire aortique, et également à la présence de BPCO.

Choix du paramètre V_{max} de l'IT

A notre connaissance, il s'agit de la première étude à étudier la valeur pronostique du niveau de la PAP dans le RA serré à travers la V_{max} de l'IT. Les études antérieures ont pris comme référence le gradient ventricule droit-oreillette droite (VD-OD) estimé en mmHg, à partir de la V_{max} de l'IT à laquelle on ajoute la pression auriculaire droite (POD) estimée. Le gradient moyen VD-OD est obtenu en mmHg, à partir de l'équation de Bernoulli simplifiée (gradient $=4V^2$). Pour mémoire, une V_{max} de l'IT à 2.8 m/s correspond à un gradient moyen VD-OD de 31.4 mmHg ; pour une V_{max} de l'IT à 3.4 m/s, le gradient moyen VD-OD est de 46.2 mmHg. En pratique, pour une POD par exemple estimée à 5 mmHg, nous obtiendrons des PAPs estimées respectivement à 36.4 et 51.2 mmHg, pour une V_{max} de l'IT à 2.9 m/s et 3.4 m/s. Or, l'appréciation de la POD à partir du diamètre et de la compliance de la veine cave inférieure n'est ni fiable, ni consensuelle. Ceci ne peut conduire qu'à ajouter un certain degré d'erreur dans l'estimation de la PAPs par échographie, et conduire à « surclasser » par erreur des patients d'un groupe vers le groupe supérieur, ou au contraire à les « sous-classer ».

De plus, en admettant que la mesure de la PAPs soit exprimée en mmHg de la façon sus-citée, les valeurs seuils retenues pour les groupes de PAPs sont éparées dans la littérature. Une HTP sévère est parfois retenue pour des valeurs de 50 mmHg, parfois pour des valeurs de 60 mmHg, et certains articles se sont intéressés au pronostic d'une PAPs > 40 mmHg.

Pour se dédouaner de ce « surrisque » d'erreur, nous avons donc décidé de raisonner selon la valeur « brute » de la Vmax de l'IT, en suivant ainsi les dernières recommandations de 2015 de la société européenne de cardiologie (ESC) et de la société européenne de pneumologie (ERS) [6]. En effet, dans ces recommandations, il a été proposé d'évaluer le niveau de « probabilité » d'HTP à partir de la Vmax de l'IT au repos, et d'indices indirects d'HTP. Une Vmax de l'IT > 3,4 m/s rend le diagnostic d'HTP très probable, sans nécessité d'indices indirects (**annexe 3 et 4**). A notre connaissance, notre étude est la première à appréhender la l'HTP par échographie à travers ce prisme, et donc la première à décrire l'impact pronostique d'une Vmax de l'IT > 3,4 m/s sur la mortalité totale à cinq ans d'une cohorte de 1019 patients atteints de RA serré.

Limitations de l'estimation du niveau de PAP par échographie Doppler

Fisher et al se sont intéressés à la fiabilité de l'estimation de la PAPs par échographie Doppler comparée à la mesure par cathétérisme cardiaque droit (CCD) qui est la technique de référence. Sur leur cohorte de 65 patients, 89.2 % avaient une HTP au CCD, en majorité pré-capillaire (93.1 %). Une mesure précise était définie comme un écart ± 10 mmHg avec la mesure invasive. 31 mesures échographiques s'étaient révélées imprécises. 4 classes de PAPs ont été définies, < 40 mmHg, 40 à 54 mmHg, 55 à 64 mmHg et > 65 mmHg. La fréquence des sous-estimations était similaire à celle des surestimations (15 et 16 mesures respectivement). L'amplitude des sous-estimations était plus forte que celle des surestimations, conduisant à plus d'erreurs de classification. 47% des sous-estimations conduisaient à des erreurs majeures de classe (≥ 2 classes de niveau de PAPs), contrairement aux surestimations qui en entraînaient 13 %. Les sous-estimations étaient majoritairement causées par des signaux Doppler de qualité moyenne ou faible (dans notre travail, nous n'avons retenu que les signaux d'IT de bonne qualité). Les surestimations (moitié de l'effectif) étaient majoritairement causées par une surestimation de la POD échographique comparée à la POD mesurée par cathétérisme (**figure 7**). En effet, chez un certain nombre de patients, pour une POD échographique estimée à 20 mmHg, la POD mesurée par CCD retrouvait une POD à 10 mmHg [17]. Cette étude appuie le fait que l'estimation de la POD est une source majeure d'erreurs dans l'estimation de la PAPs par échographie Doppler, qui peuvent être importantes. La deuxième grande cause d'erreur est représentée par les signaux Doppler d'IT de mauvaise qualité. Ces éléments peuvent être majorés par l'utilisation dans cette étude de machines

d'échographie d'ancienne génération, les nouvelles permettant probablement une meilleure efficacité dans l'obtention de signaux Doppler de qualité optimale. Les auteurs ont également rapporté le fait que chez 12 des 15 patients pour lesquels la PAPs était sous-estimée, des indices de dilatation ou/et dysfonction VD étaient présents, et suggèrent que ces éléments doivent faire évoquer de principe une possible erreur de mesure. Dans notre laboratoire, nous avons pris l'habitude de ne pas retenir de chiffre de Vmax de l'IT en cas de signal de qualité insuffisante.

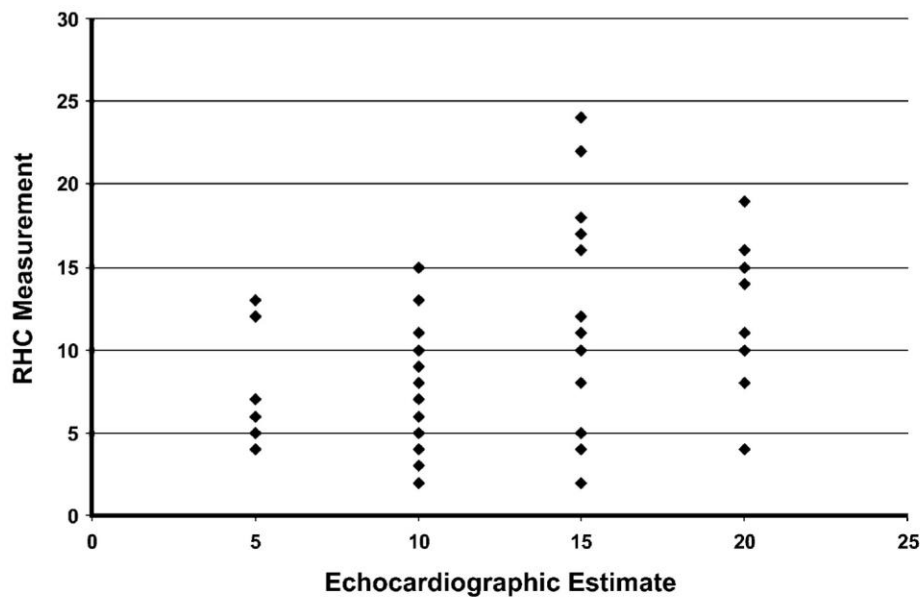


Figure 14 : Comparaison de la POD estimée en échographie à la POD mesurée par CCD d'après Fisher et al [17] (pas de corrélation significative).

Prévalence de l'HTP et sténose aortique

Dans notre étude, nous avons retrouvé une prévalence d'HTP très probable de 11 % (Vmax de l'IT > 3.4 m/s). Nous avons 53 % d'hommes, et 22.9 % de patients BPCO. Johnson et al ont rapporté dans une étude sur 92 patients avec un RA serré, que 16 % des patients avaient une PAPs > 50 mmHg mesurée par CCD [9]. Kapoor et al ont établi dans une cohorte de 626 patients avec RA serré que la prévalence de l'HTP sévère, définie par une PAPs estimée par échographie à plus de 60 mmHg, était de 19 %. La POD était estimée entre 5 et 20 mmHg en fonction du diamètre et de la compliance de la veine cave inférieure. L'âge moyen était

similaire au notre, 74.5 ans, ils avaient 48 % d'hommes, et 12.5 % de BPCO. Ils n'avaient pas exclu de leur analyse les fuites mitrales moyennes et sévères (grade 3 et 4 sur 4), qui constituaient 27.8 % de leur population. Cette donnée élevée peut expliquer une prévalence d'HTP sévère plus élevée que dans notre groupe, car nous avons exclu les fuites mitrales de grade 2 ou plus, qui peuvent être à l'origine d'un biais de confusion [18]. Pai et al ont quant à eux rapporté une prévalence d'HTP définie échographiquement par une PAPs > 60 mmHg de 16% sur une série de 47 patients atteints de RA serré. La POD était estimée entre 5 et 20 mmHg en fonction du diamètre et de la compliance de la veine cave inférieure. L'âge moyen de leur population était similaire au notre, 75 ans, et ils avaient seulement 39 % d'hommes, ce qui est plus bas que ce décrit habituellement. Ils avaient 11 % de BPCO dans leur étude, contre 22.9 % dans la notre. Ils n'ont pas exclu les patients atteints de fuites mitrales moyennes et sévères (grade 3 et 4 sur 4), et ceux-ci représentent une part majeure de l'effectif (53 %) [19]. Faggiano et al ont dans leur cohorte de 390 patients atteints de RA serré, 15 % d'HTP sévère définies par une PAPs > 50 mmHg mesurée par cathétérisme cardiaque droit. L'âge moyen de leur population était de 67 ans, et il y avait 62 % d'hommes. Ces auteurs avaient exclu les patients BPCO et porteurs d'une fuite mitrale ou aortique de grade 2 ou plus. Ils avaient 28 % de patients franchement symptomatiques (NYHA 3 et 4), ce qui est comparable à nos données (24.8 %) [8]. Silver et al, dans leur analyse portant sur 45 patients avec RA serré, ont retrouvé 13 (29 %) cas d'HTP, répondant au critère de PAPs > 50 mmHg par CCD. Ils n'avaient pas exclu les régurgitations mitrales et aortiques moyennes et sévères (grade 3 et 4 sur 4) [20]. Buonanno et al ont retrouvé 16 % d'HTP (PAPs > 50 mmHg par cathétérisme) dans leur cohorte de 95 patients atteints de RA serré [7]. En pratique, on retrouve dans la littérature une prévalence d'HTP considérées significatives dans 15 à 20 % des cas selon les séries.

Raina et al se sont intéressés à la prévalence de l'HTP chez une population d'octogénaires atteints de RA serrés. 28 % avaient une HTP définies par une PAPs > 60 mmHg par cathétérisme. La moyenne d'âge était de 86 ans, il y avait 49 % d'hommes. Ces auteurs ont exclu les patients BPCO et les porteurs de fuites mitrale ou aortique de grade 2 ou plus. 88 % de leurs patients avaient des signes d'insuffisance cardiaque congestive. 78 % avaient une HTP sur la base d'une PAPm > 25 mmHg. Sur les 32 patients avec HTP, la moyenne de la POD était de 10 mmHg. Le principal mécanisme d'HTP était l'insuffisance cardiaque gauche. Les patients dans le groupe HTP avaient une pression artérielle pulmonaire d'occlusion (PAPO) deux fois plus importante que dans le groupe avec PAP normale, ce qui signe le caractère post-capillaire de l'HTP par élévation des pressions de remplissage. En parallèle, les

patients avec HTP avaient plus d'hypertrophies VG, des rapports E/A et des PRVG plus élevées. Il n'y avait pas de différence de FEVG. Dans leur cohorte, au sein de la population avec HTP, il n'y avait que peu de dysfonctions ventriculaires droites, ce qui appuie l'hypothèse logique de l'élévation des PRVG dans le mécanisme d'HTP du RA [21]. L'HTP peut-être donc considérée comme un marqueur d'insuffisance cardiaque gauche.

La prévalence de l'HTP dans le RA serré estimée à partir d'une V_{max} de l'IT > 3.4 m/s dans notre centre est de 11% ; elle est donc plus faible que dans la littérature, probablement en raison de l'absence de recueil de la POD, qui limite la surestimation de la PAPs. En effet, à titre d'exemple, une V_{max} de l'IT mesurée à 3.2 m/s serait classée dans le groupe intermédiaire de V_{max} de l'IT entre 2.9 et 3.4 m/s, et non pas dans notre groupe d'HTP très probable. En revanche, une estimation systématique de la POD à 10 mmHg comme cela est souvent effectué, conduirait à une estimation de la PAPs à 51 mmHg (41 + 10), et ferait classer ce patient dans le groupe d'HTP, ce qui augmenterait artificiellement l'effectif de cette catégorie au sein d'une population d'étude donnée.

Nous avons également plus de patients BPCO dans notre cohorte, ce pourrait constituer un biais. Néanmoins, dans notre analyse multivariée, la BPCO est prise en compte et la valeur pronostique de la V_{max} de l'IT persiste après cet ajustement. D'autres facteurs peuvent aussi engendrer de l'HTP pré-capillaire et n'ont pas été spécifiquement étudiés, tels que la maladie thromboembolique, les hypertensions artérielles pulmonaires (HTAP) qui pourraient également expliquer certaines variations de prévalence dans les différentes études.

HTP et dysfonction diastolique

L'insuffisance cardiaque gauche est la cause la plus fréquente d'HTP [22]. Casclang-Verzosa et al avaient mis en évidence dans une population de 50 RA moyennement serré à serré que la PAPs était associée à la fonction diastolique du VG, et que l'élévation du rapport E/E' était un bon prédicteur d'HTP [23]. Nous retrouvons des données similaires, avec un rapport E/E' augmenté dans le groupe V_{max} de l'IT > 3.4 m/s comparé au groupe de référence V_{max} de l'IT ≤ 2.8 m/s, $p < 0.001$. D'autres indices comme la dilatation auriculaire gauche sont des indices d'augmentation des PRVG et de dysfonction diastolique gauche, comme l'ont montré Dalsgaard et al [24]. Notre équipe a également montré dans une étude récente que le volume indexé de l'oreillette gauche est un facteur pronostique de mortalité cardiovasculaire à 5 ans dans le RA. Dans cette étude, cet indice de dysfonction diastolique

(volume indexé de l'oreillette gauche) est significativement augmenté dans le groupe Vmax de l'IT > 3.4 m/s ; 52 ml versus 39 ml, $p < 0.001$.

Il a été démontré que l'HTP post-capillaire du groupe 2 (liée aux cardiopathies gauches) découle de l'augmentation chronique des PRVG et du retentissement en amont sur la circulation pulmonaire. De ce fait, le gradient de pression transpulmonaire ($GTP = PAPm - PAPO$) ne devrait pas augmenter (normale ≤ 12 mmHg) et les résistances pulmonaires non plus. Ben-Dor et al ont montré que chez certains patients avec PAPs > 60 mmHg, l'augmentation de la PAPs était « surdimensionnée » par rapport à l'augmentation relative des PRVG, et de fait, les résistances vasculaires apparaissaient augmentées, avec une part d'HTP pré-capillaire. Chez près de 50 % de patients octogénaires avec RA serré et PAPs augmentée (> 60 mmHg), était retrouvée une augmentation du gradient transpulmonaire (> 12 mmHg) [25]. Cette élévation des résistances vasculaires était attribuée à l'augmentation du tonus vasomoteur artériel pulmonaire et/ou à un remodelage artériel pulmonaire [26]. Cela démontre donc qu'il existe des anomalies de remodelage vasculaire pulmonaire chez les patients porteurs au long cours d'un RA serré. Dans l'étude Raina et al, qui s'était concentrée sur une cohorte d'octogénaires, il n'y avait pas d'HTP avec part pré-capillaire, mais surtout une composante post-capillaire. Ils avaient exclu les patients BPCO sévères, cause classique d'HTP pré-capillaire du groupe 3. Le GTP était plus élevé dans le groupe HTP, tout en restant dans les limites de la normale. En revanche le gradient diastolique de pression ($GDP = PAPd - PAPO$) était identique dans les deux groupes [21]. Le GTP ($PAPm - PAPO$) est influencé par les déterminants de la PAPm, incluant le débit, les résistances vasculaires et les PRVG. Le GDP ($PAPd - PAPO$) dépend de la PAPd, qui est moins dépendante de la PAPO que la PAPm, semble être le paramètre de choix pour déterminer la présence d'une part pré-capillaire à l'HTP post-capillaire [27].

Il existe probablement d'abord un mécanisme de vasoconstriction, réversible, puis un mécanisme de remodelage vasculaire, en partie irréversible. Ce phénomène, d'HTP disproportionnée, a donné naissance au concept d'HTP post-capillaire avec part pré-capillaire [22], qui se définit par une PAPO > 15 mmHg et un gradient diastolique de pression (GDP) > ou égal à 7 mmHg. Nous pensons donc que laisser perdurer une sténose aortique avec HTP trop longtemps peut mener à ces phénomènes d'HTP post-capillaire avec part pré-capillaire, qui pourraient grever le pronostic.

En effet, cette part de remodelage vasculaire irréversible pourrait être un point de non retour dans l'histoire du RA serré. Elle pourrait expliquer que le pronostic soit moins bon à long

terme, malgré le remplacement valvulaire aortique et la baisse des PRVG induit par celui-ci. L'élévation de la Vmax de l'IT pourrait être un tournant évolutif dans l'histoire de la maladie des RA.

PAPs et échographie d'effort

La mesure de la PAPs à l'effort est utilisée en pratique courante pour l'évaluation de la sévérité des valvulopathies mitrales réputées asymptomatiques. En l'absence d'HTP de repos, l'HTP d'effort pourrait être considérée comme un marqueur précoce d'augmentation des résistances vasculaires, et donc de retentissement du RA serré sur le cœur droit, en l'absence d'autre cause d'augmentation de la PAPs.

Lancelotti et al ont constitué une cohorte de 105 patients porteurs d'une sténose aortique serrée asymptomatique à FEVG préservée, pour laquelle ils ont recherché une HTP de repos définie par une PAPs > 50 mmHg, et une HTP d'effort définie par une PAPs > 60 mmHg. L'HTP d'effort était nettement plus fréquente que l'HTP de repos, 55 % versus 6 %, $p < 0,0001$. L'HTP d'effort était associée à une diminution à 3 ans de la survie sans événement cardiovasculaire (délai avant survenue d'un critère composite associant décès cardiovasculaire ou nécessité d'un remplacement valvulaire aortique motivé par le développement d symptômes ou d'une dysfonction VG), 22 ± 7 % versus 55 ± 9 %, $p = 0.014$ [28]. Ils rapportent par ailleurs une impossibilité à estimer la POD pendant l'exercice, ce qui les a conduits à estimer cette POD systématiquement et arbitrairement à 10 mmHg. Nous pensons que l'estimation systématique de la POD à 10 mmHg peut conduire à un certain nombre d'erreurs d'estimation de la PAPs. L'uniformisation des pratiques en utilisant la Vmax de l'IT, pourrait aider à contourner cette difficulté.

Un travail de notre centre s'était focalisé en 2009 sur l'estimation de la PAPs en échographie d'effort, chez une cohorte de 70 volontaires sains, sans cardiopathie ni pathologie pulmonaire, en colligeant des patients par tranches d'âge et de sexe. Il a été démontré qu'une PAPs au pic de l'effort de 60 mmHg et plus est fréquemment retrouvée chez les sujets de plus de 60 ans, et encore plus chez les plus de 70 ans. De plus, dans ce travail, la POD était estimée à seulement 5 mmHg, comparativement à d'autres études l'estimant à 10 mmHg [29]. Il semble donc que cette valeur de 60 mmHg de PAPs au pic de l'effort est contestable, et ne puisse pas être systématiquement considérée comme pathologique. L'apparition d'une PAPs supérieure à 60

mmHg pour des niveaux faibles d'effort (bien avant le « pic d'effort ») semble plus pertinente, ainsi qu'un ajustement à l'âge du patient concerné.

Mortalité et HTP

Varadarajan et al avaient étudié une cohorte de 453 patients atteints de RA serrés âgés de 75 ans en moyenne, avec 48 % d'hommes, traités médicalement pour diverses raisons (refus des patients, haut risque chirurgical, comorbidités non cardiologiques). Ils n'avaient pas exclu les patients avec BPCO sévères et les dysfonctions VG. Ils ont étudié les facteurs prédictifs de mortalité totale à 1, 5 et 10 ans, et l'HTP définie par une PAPs > 60 mmHg par échographie était un facteur indépendant de mortalité ($p=0.0002$) [30].

Melby et al ont étudié une cohorte de 1080 patients atteints de RA serré devant subir une chirurgie de remplacement valvulaire aortique. Après chirurgie, l'HTP préopératoire définie par une PAPs > 60 mmHg par CCD, aggravait la survie à 5 ans, avec 45 % de survie contre 78 % chez les patients avec PAPs < 35 mmHg ($p<0.001$). A 30 jours, il existait une tendance à l'augmentation de mortalité dans le groupe PAPs > 60 mmHg par rapport aux patients à du groupe PAPs < 60 mmHg (9.3 % contre 5.4 %, $p=0.18$) [31]. L'âge de leur population était similaire à la notre, 71.2 ans. En revanche, ils avaient 77.1 % de patients NYHA III et IV dans leur groupe d'HTP, soit des patients plus symptomatiques que dans notre étude, et ils n'avaient pas ajusté leurs résultats à la présence d'une BPCO.

Di Eusanio et al ont montré que l'HTP sévère définie par une PAPs > 60 mmHg était un facteur de mortalité hospitalière statistiquement significatif sur une cohorte de 2256 patients de 70 ans d'âge moyen, ayant subi un remplacement valvulaire aortique chirurgical, [odds ratio (OR)=5.2; IC 95% [10–25.8]]. La mortalité à 3 ans était également grevée par l'HTP, (HR=4.1; 95% [1.7–10]). Ils avaient 49.5 % de leurs patients franchement symptomatiques (NYHA 3 et 4), et c'est un nombre encore une fois plus important que dans notre population. Ils avaient très peu de patients BPCO (5,4 %) et une prévalence de 14 % de PAPs > 60 mmHg [32].

Ben-Dor et al ont étudié une cohorte de 509 patients porteurs de RA serré chez lesquels a été envisagé un remplacement valvulaire aortique percutané (TAVI). Leur population était âgée en moyenne de 81.7 ans, il y avait 16 % de patients BPCO, et 45.8 % de patients en classe NYHA 4, soit des patients très symptomatiques. Ils n'ont pas ajusté leurs résultats à la

présence de BPCO. Ils ont rapporté 2,3 fois plus de mortalité ($p < 0.001$) pour le groupe de PAPs le plus élevé (≥ 60 mmHg) comparé au groupe de PAPs le moins élevé (< 40 mmHg) sur un suivi de 6 mois après remplacement valvulaire aortique chirurgical, percutané ou valvuloplastie aortique au ballon chez leurs patients porteurs de RA serrés. En parallèle, ils ont mis en évidence une baisse significative et durable de la PAPs après prise en charge interventionnelle. Par exemple, chez les patients ayant bénéficié d'un TAVI, la PAPs passe de 63.1 à 48.8 mmHg en post-interventionnel ($p < 0.0001$), et à 50,8 mmHg à 6 mois ($p = 0.002$). Certes, cette baisse des chiffres de PAPs est statistiquement significative, mais les chiffres restent pathologiques (48.8 et 50.8 mmHg). Il existe donc un état pathologique persistant qui « résiste » à la chirurgie. Les patients ayant bénéficié d'une valvuloplastie au ballon ont une PAPs qui revient à la valeur pathologique pré-interventionnelle entre 3 et 12 mois ; d'une PAPs moyenne pré-interventionnelle de 63.2 mmHg, elle diminue à 51.8 en post-interventionnel immédiat ($p < 0.0001$) puis remonte à 57.4 mmHg à 1 an ($p = 0.29$) en raison de la « re-sténose aortique » dans les mois suivants. Malgré la baisse des chiffres de PAPs, le pronostic reste moins bon dans les groupes avec HTP pré-interventionnelle [25]. Nous pouvons donc supposer que la persistance au long cours d'un RA serré, de l'élévation des PRVG, de l'augmentation des PRVG, favorisent un remodelage vasculaire pulmonaire irréversible, et donc une part d'HTP pré-capillaire en plus de l'HTP post-capillaire.

Luçon et al ont colligé rétrospectivement les données de 2435 patients atteints de RA serré, âgés en moyenne de 81 ans, ayant bénéficié d'un TAVI en France entre 2010 et 2011, en trois groupes ; PAPs estimée échographiquement à l'inclusion à 40 mmHg, entre 41 et 59 mmHg, et > 60 mmHg. 478 patients (19,6 %) avaient une PAPs > 60 mmHg. Il y avait 21,3 % de patients BPCO. La mortalité à 30 jours était similaire dans les trois groupes ($p = 0.5$). Une PAPs > 60 mmHg n'est pas un facteur de risque de mortalité précoce après TAVI dans ce travail. En revanche, la mortalité à un an était plus élevée dans les 2 groupes de PAPs les plus élevées ($p = 0.032$). Par ailleurs, dans ces deux groupes, on notait une diminution notable des chiffres de PAPs à 1 an (diminution de 65 à 45 mmHg dans le groupe > 60 mmHg) [33].

Dans la cohorte de Luçon et al [33], il y avait 84.9 % de patients en stade NYHA III ou IV dans le groupe de PAPs le plus élevé (> 60 mmHg), contre 49.1 % dans notre cohorte dans le groupe Vmax de l'IT > 3.4 m/s. Cette donnée est intéressante car la survenue d'HTP chez ces patients peut souvent coïncider avec l'apparition de symptômes francs, et donc mener naturellement à un remplacement valvulaire aortique, ces derniers étant une classe I des recommandations. Dans notre cohorte, seulement la moitié des patients sont franchement

symptomatiques (NYHA 3 et 4), l'autre partie est asymptomatique ou pauci-symptomatique (NYHA 1 et 2). C'est précisément chez ces patients que des indices pronostiques indirects comme l'estimation de la PAPs au repos sont souhaitables.

Tamburino et al ont mis en évidence que l'HTP (définie par une PAPs > 60 mmHg par échographie) n'était pas un facteur de risque indépendant de mortalité à 30 jours sur une série de 663 patients consécutifs, qui ont bénéficié d'un TAVI (0.55). En revanche, à 1 an, l'HTP était un facteur de risque de mortalité avec un HR à 3.21, p=0.02 [34]. Leur population était également plus symptomatique et plus âgée que la notre, avec sur l'effectif total 71.5 % de patients NYHA III et IV et un âge de 81 ans, contre 24.8 % de patients NYHA 3 et 4, et 74 ans respectivement dans notre travail.

Chez ces patients sélectionnés pour avoir un TAVI, on peut discuter un biais lié à l'âge élevé de la population. En effet, la prévalence de certaines comorbidités, pouvant également induire de l'htp, est augmentée chez cette population, tels que l'HTA, l'insuffisance rénale, l'apnée du sommeil. L'âge moyen de notre population est de 74 ans, alors que par exemple dans l'étude de Katz et al portant sur 819 patients sélectionnés pour TAVI, l'âge moyen était de 81 ans [35]. Dvir et al qui se sont intéressés au pronostic de l'HTP chez une cohorte de patients étudiés en vue d'un TAVI ont rapporté un âge moyen 81.7 ans [36]. Dans leur étude similaire, Mok et al ont enregistré un âge moyen de 80 ans dans leur population de 319 patients [37].

Nos données sont en accord avec ces résultats. Lorsque l'on analyse nos données d'analyse multivariée ajustée à la chirurgie, on remarque que les courbes de survie ne commencent à se séparer qu'autour de 12 mois, pour ensuite diverger plus franchement en montrant une mortalité plus forte dans le groupe Vmax de l'IT > 3,4 m/s par rapport aux groupes Vmax de l'IT entre 2.9 et 3.4 m/s et Vmax de l'IT ≤ 2.8 m/s. Lorsque l'on s'intéresse aux courbes de survie des groupes Vmax de l'IT > 3.4 et ≤ 3.4 m/s, on remarque que les courbes commencent à diverger plus tôt, autour de 8 mois, ce qui montre l'impact péjoratif d'une Vmax de l'IT > 3.4 m/s chez des patients atteints de RA serré.

Nos résultats montrent qu'une Vmax de l'IT > 3.4 m/s est donc associée à un moins bon pronostic à 5 ans. Il s'agit d'un facteur pronostique indépendant, qui résiste à l'ajustement au sexe, à l'âge, au stade NYHA, à l'HTA, au statut coronarien, à la FEVG, à la surface aortique non indexée et à l'index de comorbidité de Charlson, et à la présence d'une BPCO. Lorsque l'on ajuste au remplacement valvulaire aortique dans le modèle multivarié, on constate qu'une Vmax de l'IT > 3.4 m/s demeure corrélée à un mauvais pronostic, ce qui laisse à penser que le pronostic des patients opérés avec une Vmax de l'IT > 3.4 m/s est moins bon que si on les

avait opérés plus tôt. Notre cohorte comprend un nombre important de patients opérés (69 %), ce qui renforce l'idée qu'une Vmax de l'IT > 3.4 m/s reste un paramètre pronostique puissant qui n'est pas « corrigé » par la chirurgie. Cet impact pronostique résiste à l'ajustement à la présence ou absence d'une BPCO, qui est un facteur de confusion pas toujours pris en compte dans les publications antérieures.

Chez les patients asymptomatiques ou pauci-symptomatiques (NYHA 1 et 2), nous avons mis en évidence une tendance à la limite de la significativité à l'augmentation de mortalité dans le groupe Vmax de l'IT > 3.4 m/s, comparé au groupe Vmax de l'IT ≤ 2.8 m/s (groupe de référence), mais sans atteindre la significativité statistique probablement du fait d'un effectif faible. Cependant, lorsque nous séparons la population en deux groupes de Vmax de l'IT, > 3.4 m/s et ≤ 3.4 m/s, nous obtenons une augmentation de mortalité statistiquement significative en analyse multivariée, avec une surrisque de 65 % à 1 an dans le groupe Vmax de l'IT > 3.4 m/s (HR=1.65 [1.01-2.69], p=0.044). Sur les courbes de survie de Cox, on note que les courbes ne commencent à diverger qu'à partir de 16 mois, contrairement à la population totale où les courbes commencent à diverger plus précocement dès 8 mois.

Ce sont les patients atteints de RA serré asymptomatiques ou pauci-symptomatiques (NYHA 1 et 2) qui posent un problème décisionnel de prise en charge ; en effet, chez ces patients se discute un remplacement valvulaire aortique, qui habituellement est réservé aux sténoses aortiques très serrés (Vmax du flux aortique ≥ 5.5 m/s) (Classe IIa de l'ESC), et aux patients dont l'épreuve d'effort révèle une symptomatologie fonctionnelle non rapportée à l'interrogatoire (Classe IIa), où chutant leur pression artérielle à l'effort (Classe IIa).

Lorsque l'on s'intéresse dans notre travail aux patients asymptomatiques et pauci-symptomatiques dans le modèle ajusté à la chirurgie, l'impact pronostique persiste avec une augmentation de mortalité de 63 % dans le groupe Vmax de l'IT > 3.4 m/s comparé au groupe Vmax de l'IT ≤ 3.4 m/s, avec des courbes de survie qui divergent un peu plus tard, autour de 20 mois (HR=1.63 [1.12-2.38], p=0.010).

Ces données suggèrent donc que chez ces patients asymptomatiques et pauci-symptomatiques, le fait d'avoir une Vmax de l'IT > 3.4 m/s est un facteur de mauvais pronostic, qui persiste après chirurgie de remplacement valvulaire aortique. Nous pensons que ce paramètre mériterait d'être pris en compte lorsque l'on discute un remplacement valvulaire aortique chez un patient asymptomatique ou pauci-symptomatique. Notre étude est la seule à s'intéresser à la valeur pronostique de la Vmax de l'IT chez les patients asymptomatiques ou pauci-symptomatiques.

Limites

Il s'agit d'une étude rétrospective, non randomisée avec absence de bras comparatifs. Nous avons également un nombre important de données de Vmax de l'IT manquantes (248 patients sur les 1267 de départ), mais cette donnée est inhérente à l'estimation de la PAPs par échographie, dont la faisabilité est loin d'atteindre 100 %. En effet, il n'est pas toujours possible d'obtenir une enveloppe doppler de fuite tricuspide d'assez bonne qualité pour quantifier la Vmax de l'IT. Le nombre important de ces données manquants souligne la difficulté technique d'estimation de cette valeur, et la nécessité d'avoir des cardiologues expérimentés. Cependant, nous pensons que dans ce cas de figure, les indices de dysfonction VD doivent alerter sur une possible HTP (**Annexe 4**).

Nous n'avons pas estimée la POD dans notre étude, mais ceci a été fait à dessein car elle est source de surestimations ou de sous-estimations et d'erreurs de classement. Par ailleurs, nous ne disposons pas des mesures hémodynamiques de PAPs par CCD chez nos patients, mais cette mesure est peu envisageable en routine car vectrice de morbi-mortalité certes faible, mais non négligeable. Nous avons peu de patients totalement asymptomatiques, mais ceci est logique car un RA serré avec HTP est le plus souvent symptomatique.

Conclusion

Notre étude montre que la Vmax de l'IT est liée à la surface aortique et aux principaux déterminants échographiques de remodelage du VG, chez les patients atteints d'un RA serré. Elle est un témoin de l'élévation chronique des pressions de remplissage ventriculaire gauche. Elle reflète indirectement un état avancé pathologique du RA, et peut être un indice précoce de remodelage vasculaire pulmonaire irréversible. En ce sens, son élévation peut être considérée comme un signe précurseur de dysfonction ventriculaire gauche, mais aussi droite.

Nos données montrent qu'une Vmax de l'IT > 3.4 m/s (équivalente à une PAPs estimée à 51mmHg pour une POD à 5 mmHg en échographie) est associée à une augmentation de la mortalité totale à 5 ans chez les patients atteints d'un RA serré, quelle que soit la sévérité de la symptomatologie fonctionnelle, qu'ils aient été opérés ou non. Ces résultats suggèrent qu'attendre que la Vmax de l'IT atteigne 3.4 m/s ne donne pas au remplacement valvulaire aortique tout le bénéfice escompté. Ils suggèrent également que la Vmax de l'IT est un paramètre à prendre en compte quand on discute un remplacement valvulaire aortique chez un patient atteint d'un RA serré peu ou pas symptomatique.

Bibliographie :

1. Osnabrugge RLJ, Mylotte D, Head SJ, Van Mieghem NM, Nkomo VT, LeReun CM, et al. Aortic Stenosis in the Elderly: Disease Prevalence and Number of Candidates for Transcatheter Aortic Valve Replacement: A Meta-Analysis and Modeling Study. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Sep 10;62(11):1002–12.
2. Ross J, Braunwald E. Aortic stenosis. *Circulation*. 1968 Jul;38(1 Suppl):61–7.
3. Bruch C, Stypmann J, Grude M, Gradaus R, Breithardt G, Wichter T. Tissue Doppler imaging in patients with moderate to severe aortic valve stenosis: clinical usefulness and diagnostic accuracy. *Am Heart J*. 2004 Oct;148(4):696–702.
4. Giorgi D, Di Bello V, Talini E, Palagi C, Delle Donne MG, Nardi C. Myocardial function in severe aortic stenosis before and after aortic valve replacement: a Doppler tissue imaging study. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. 2005 Jan;18(1):8–14.
5. Jassal DS, Tam JW, Dumesnil JG, Giannoccaro PJ, Jue J, Pandey AS. Clinical usefulness of tissue Doppler imaging in patients with mild to moderate aortic stenosis: a substudy of the aortic stenosis progression observation measuring effects of rosuvastatin study. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. 2008 Sep;21(9):1023–7.
6. Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, Gibbs S, Lang I, Torbicki A. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2016 Jan 1;37(1):67–119.
7. Buonanno C, Johnson LW, Bowser MA, Hapanowicz MB, Marvasti M, Parker FB. Pulmonary hypertension in severe aortic stenosis. Incidence, mechanisms, clinical and surgical implications. *G Ital Cardiol*. 1987 Aug;17(8):636–41.
8. Faggiano P, Antonini-Canterin F, Ribichini F, D'Aloia A, Ferrero V, Cervesato E. Pulmonary artery hypertension in adult patients with symptomatic valvular aortic stenosis. *Am J Cardiol*. 2000 Jan 15;85(2):204–8.
9. Johnson LW, Hapanowicz MB, Buonanno C, Bowser MA, Marvasti MA, Parker FB. Pulmonary hypertension in isolated aortic stenosis. Hemodynamic correlations and follow-up. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1988 Apr;95(4):603–7.
10. Magne J, Pibarot P, Sengupta PP, Donal E, Rosenhek R, Lancellotti P. Pulmonary hypertension in valvular disease: a comprehensive review on pathophysiology to therapy from the HAVEC Group. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015 Jan;8(1):83–99.
11. Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC), European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J*. 2012 Oct;33(19):2451–96.

12. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015 Mar;16(3):233–70.
13. Levy F, Rusinaru D, Maréchaux S, Charles V, Peltier M, Tribouilloy C. Determinants and prognosis of atrial fibrillation in patients with aortic stenosis. *Am J Cardiol*. 2015 Nov 15;116(10):1541–6.
14. Lester SJ, Ryan EW, Schiller NB, Foster E. Best method in clinical practice and in research studies to determine left atrial size. *Am J Cardiol*. 1999 Oct 1;84(7):829–32.
15. Ruan Q, Rao L, Middleton KJ, Khoury DS, Nagueh SF. Assessment of left ventricular diastolic function by early diastolic mitral annulus peak acceleration rate: experimental studies and clinical application. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. 2006 Feb;100(2):679–84.
16. McQuillan BM, Picard MH, Leavitt M, Weyman AE. Clinical correlates and reference intervals for pulmonary artery systolic pressure among echocardiographically normal subjects. *Circulation*. 2001 Dec 4;104(23):2797–802.
17. Fisher MR, Forfia PR, Chamera E, Houston-Harris T, Champion HC, Girgis RE. Accuracy of Doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009 Apr 1;179(7):615–21.
18. Kapoor N, Varadarajan P, Pai RG. Echocardiographic predictors of pulmonary hypertension in patients with severe aortic stenosis. *Eur J Echocardiogr J Work Group Echocardiogr Eur Soc Cardiol*. 2008 Jan;9(1):31–3.
19. Pai RG, Varadarajan P, Kapoor N, Bansal RC. Aortic valve replacement improves survival in severe aortic stenosis associated with severe pulmonary hypertension. *Ann Thorac Surg*. 2007 Jul;84(1):80–5.
20. Silver K, Aurigemma G, Krendel S, Barry N, Ockene I, Alpert J. Pulmonary artery hypertension in severe aortic stenosis: incidence and mechanism. *Am Heart J*. 1993 Jan;125(1):146–50.
21. Raina A, Gertz ZM, O'Donnell WT, Herrmann HC, Forfia PR. Pulmonary hypertension is a manifestation of congestive heart failure and left ventricular diastolic dysfunction in octogenarians with severe aortic stenosis. *Pulm Circ*. 2015 Sep;5(3):521–6.
22. Vachiéry J-L, Adir Y, Barberà JA, Champion H, Coghlan JG, Cottin V, et al. Pulmonary hypertension due to left heart diseases. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Dec 24;62(25 Suppl):D100-108.
23. Casaclang-Verzosa G, Nkomo VT, Sarano ME, Malouf JF, Miller FA, Oh JK. E/Ea is the major determinant of pulmonary artery pressure in moderate to severe aortic stenosis. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. 2008 Jul;21(7):824–7.
24. Dalsgaard M, Egstrup K, Wachtell K, Gerds E, Cramariuc D, Kjaergaard J. Left atrial volume in patients with asymptomatic aortic valve stenosis (the Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis study). *Am J Cardiol*. 2008 Apr 1;101(7):1030–4.

25. Ben-Dor I, Satler LF, Maluenda G, Li Y, Gonzalez MA, Wakabayashi K, et al. Clinical profile, prognostic implication, and response to treatment of pulmonary hypertension in patients with severe aortic stenosis. *Am J Cardiol.* 2011 Apr 1;107(7):1046–51.
26. Delgado JF, Conde E, Sánchez V, López-Ríos F, Gómez-Sánchez MA, Escribano P. Pulmonary vascular remodeling in pulmonary hypertension due to chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2005 Oct;7(6):1011–6.
27. Naeije R, Vachiery J-L, Yerly P, Vanderpool R. The transpulmonary pressure gradient for the diagnosis of pulmonary vascular disease. *Eur Respir J.* 2013 Jan;41(1):217–23.
28. Lancellotti P, Magne J, Donal E, O'Connor K, Dulgheru R, Rosca M. Determinants and prognostic significance of exercise pulmonary hypertension in asymptomatic severe aortic stenosis. *Circulation.* 2012 Aug 14;126(7):851–9.
29. Mahjoub H, Levy F, Cassol M, Meimoun P, Peltier M, Rusinaru D, et al. Effects of age on pulmonary artery systolic pressure at rest and during exercise in normal adults. *Eur J Echocardiogr J Work Group Echocardiogr Eur Soc Cardiol.* 2009 Jul;10(5):635–40.
30. Varadarajan P, Kapoor N, Bansal RC, Pai RG. Clinical profile and natural history of 453 nonsurgically managed patients with severe aortic stenosis. *Ann Thorac Surg.* 2006 Dec;82(6):2111–5.
31. Melby SJ, Moon MR, Lindman BR, Bailey MS, Hill LL, Damiano RJ. Impact of pulmonary hypertension on outcomes after aortic valve replacement for aortic valve stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011 Jun;141(6):1424–30.
32. Di Eusanio M, Fortuna D, De Palma R, Dell'Amore A, Lamarra M, Contini GA. Aortic valve replacement: results and predictors of mortality from a contemporary series of 2256 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011 Apr;141(4):940–7.
33. Luçon A, Oger E, Bedossa M, Boulmier D, Verhoye JP, Eltchaninoff H, et al. Prognostic implications of pulmonary hypertension in patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve implantation: study from the FRANCE 2 Registry. *Circ Cardiovasc Interv.* 2014 Apr;7(2):240–7.
34. Tamburino C, Capodanno D, Ramondo A, Petronio AS, Etti F, Santoro G, et al. Incidence and predictors of early and late mortality after transcatheter aortic valve implantation in 663 patients with severe aortic stenosis. *Circulation.* 2011 Jan 25;123(3):299–308.
35. Katz M, Carlos Bacelar Nunes Filho A, Caixeta A, Antonio Carvalho L, Sarmiento-Leite R, Alves Lemos Neto P. Gender-related differences on short- and long-term outcomes of patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Catheter Cardiovasc Interv Off J Soc Card Angiogr Interv.* 2016 Jul 29;
36. Dvir D, Waksman R, Barbash IM, Kodali SK, Svensson LG, Tuzcu EM. Outcomes of patients with chronic lung disease and severe aortic stenosis treated with transcatheter versus surgical aortic valve replacement or standard therapy: insights from the PARTNER trial (placement of AoRTic TraNscathetER Valve). *J Am Coll Cardiol.* 2014 Jan 28;63(3):269–79.

37. Mok M, Nombela-Franco L, Dumont E, Urena M, DeLarochelière R, Doyle D, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation: insights on clinical outcomes, prognostic markers, and functional status changes. *JACC Cardiovasc Interv.* 2013 Oct;6(10):1072–84.

ANNEXES

Annexe 1 : Indications chirurgicales dans le rétrécissement aortique

Table 9 Indications for aortic valve replacement in aortic stenosis

	Class ^a	Level ^b	Ref ^c
AVR is indicated in patients with severe AS and any symptoms related to AS.	I	B	12, 89, 94
AVR is indicated in patients with severe AS undergoing CABG, surgery of the ascending aorta or another valve.	I	C	
AVR is indicated in asymptomatic patients with severe AS and systolic LV dysfunction (LVEF <50%) not due to another cause.	I	C	
AVR is indicated in asymptomatic patients with severe AS and abnormal exercise test showing symptoms on exercise clearly related to AS.	I	C	
AVR should be considered in high risk patients with severe symptomatic AS who are suitable for TAVI, but in whom surgery is favoured by a 'heart team' based on the individual risk profile and anatomic suitability.	IIa	B	97
AVR should be considered in asymptomatic patients with severe AS and abnormal exercise test showing fall in blood pressure below baseline.	IIa	C	
AVR should be considered in patients with moderate AS ^d undergoing CABG, surgery of the ascending aorta or another valve.	IIa	C	
AVR should be considered in symptomatic patients with low flow, low gradient (<40 mmHg) AS with normal EF only after careful confirmation of severe AS. ^e	IIa	C	
AVR should be considered in symptomatic patients with severe AS, low flow, low gradient with reduced EF, and evidence of flow reserve. ^f	IIa	C	
AVR should be considered in asymptomatic patients, with normal EF and none of the above mentioned exercise test abnormalities, if the surgical risk is low, and one or more of the following findings is present: • Very severe AS defined by a peak transvalvular velocity >5.5 m/s or; • Severe valve calcification and a rate of peak transvalvular velocity progression ≥0.3 m/s per year.	IIa	C	
AVR may be considered in symptomatic patients with severe AS low flow, low gradient, and LV dysfunction without flow reserve. ^f	IIb	C	
AVR may be considered in asymptomatic patients with severe AS, normal EF and none of the above mentioned exercise test abnormalities, if surgical risk is low, and one or more of the following findings is present: • Markedly elevated natriuretic peptide levels confirmed by repeated measurements and without other explanations • Increase of mean pressure gradient with exercise by >20 mmHg • Excessive LV hypertrophy in the absence of hypertension.	IIb	C	

AS = aortic stenosis; AVR = aortic valve replacement; BSA = body surface area; CABG = coronary artery bypass graft surgery; EF = ejection fraction; LV = left ventricular; LVEF = left ventricular ejection fraction; TAVI = transcatheter aortic valve implantation.

^aClass of recommendation.

^bLevel of evidence.

^cReference(s) supporting class I (A + B) and IIa + IIb (A + B) recommendations.

^dModerate AS is defined as valve area 1.0–1.5 cm² (0.6 cm²/m² to 0.9 cm²/m² BSA) or mean aortic gradient 25–40 mmHg in the presence of normal flow conditions. However, clinical judgement is required.

^eIn patients with a small valve area but low gradient despite preserved LVEF, explanations for this finding (other than the presence of severe AS) are frequent and must be carefully excluded. See text (evaluation of AS).

^fAlso termed contractile reserve.

Source : Vahanian, A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivias G, Baumgartner H, Borger MA, Carrel TP, De Bonis M, Evangelista A, Falk V, Iung B, Lancellotti P, Pierard L, Price S, Schafers HJ, Schuler G, Stepinska J, Swedberg K, Takkenberg J, Von Oppell UO, Windecker S, Zamorano JL, Zembala M. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): the Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur. J. Cardio-Thorac. Surg. Off. J. Eur. Assoc. Cardio-Thorac. Surg.* **42**, S1–44 (2012).

Annexe 2 : Définition hémodynamique de l'HTP [6]

Table 3 Haemodynamic definitions of pulmonary hypertension^a

Definition	Characteristics ^a	Clinical group(s) ^b
PH	PAPm ≥ 25 mmHg	All
Pre-capillary PH	PAPm ≥ 25 mmHg PAWP ≤ 15 mmHg	1. Pulmonary arterial hypertension 3. PH due to lung diseases 4. Chronic thromboembolic PH 5. PH with unclear and/or multifactorial mechanisms
Post-capillary PH	PAPm ≥ 25 mmHg PAWP > 15 mmHg	2. PH due to left heart disease 5. PH with unclear and/or multifactorial mechanisms
Isolated post-capillary PH (Ipc-PH)	DPG < 7 mmHg and/or PVR ≤ 3 WU ^c	
Combined post-capillary and pre-capillary PH (Cpc-PH)	DPG ≥ 7 mmHg and/or PVR > 3 WU ^c	

CO = cardiac output; DPG = diastolic pressure gradient (diastolic PAP – mean PAWP); mPAP = mean pulmonary arterial pressure; PAWP = pulmonary arterial wedge pressure; PH = pulmonary hypertension; PVR = pulmonary vascular resistance; WU = Wood units.

^aAll values measured at rest; see also section 8.0.

^bAccording to Table 4.

^cWood Units are preferred to dynes.s.cm⁻⁵.

Annexe 3 : Probabilité échographique d'HTP selon la Vmax de l'IT et indices indirects, rationnel pour le raisonnement selon la Vmax de l'IT [6]

Table 8A Echocardiographic probability of pulmonary hypertension in symptomatic patients with a suspicion of pulmonary hypertension

Peak tricuspid regurgitation velocity (m/s)	Presence of other echo 'PH signs' ^a	Echocardiographic probability of pulmonary hypertension
≤ 2.8 or not measurable	No	Low
≤ 2.8 or not measurable	Yes	Intermediate
2.9–3.4	No	
2.9–3.4	Yes	High
> 3.4	Not required	

PH = pulmonary hypertension.

^aSee Table 8B.

Annexe 4 : Indices indirects d'HTP utilisés pour statuer sur la probabilité d'HTP [6]

Table 8B Echocardiographic signs suggesting pulmonary hypertension used to assess the probability of pulmonary hypertension in addition to tricuspid regurgitation velocity measurement in Table 8A

A: The ventricles*	B: Pulmonary artery*	C: Inferior vena cava and right atrium*
Right ventricle/left ventricle basal diameter ratio >1.0	Right ventricular outflow Doppler acceleration time <105 msec and/or midsystolic notching	Inferior cava diameter >21 mm with decreased inspiratory collapse (<50 % with a sniff or <20 % with quiet inspiration)
Flattening of the interventricular septum (left ventricular eccentricity index >1.1 in systole and/or diastole)	Early diastolic pulmonary regurgitation velocity >2.2 m/sec	Right atrial area (end-systole) >18 cm ²
	PA diameter >25 mm.	

PA = pulmonary artery.

*Echocardiographic signs from at least two different categories (A/B/C) from the list should be present to alter the level of echocardiographic probability of pulmonary hypertension.

Annexe 5 : Nouvelle classification des HTP

<p>I. Pulmonary arterial hypertension</p> <ul style="list-style-type: none"> 1.1 Idiopathic 1.2 Heritable <ul style="list-style-type: none"> 1.2.1 BMPR2 mutation 1.2.2 Other mutations 1.3 Drugs and toxins induced 1.4 Associated with: <ul style="list-style-type: none"> 1.4.1 Connective tissue disease 1.4.2 Human immunodeficiency virus (HIV) infection 1.4.3 Portal hypertension 1.4.4 Congenital heart disease (Table 6) 1.4.5 Schistosomiasis 	<p>3. Pulmonary hypertension due to lung diseases and/or hypoxia</p> <ul style="list-style-type: none"> 3.1 Chronic obstructive pulmonary disease 3.2 Interstitial lung disease 3.3 Other pulmonary diseases with mixed restrictive and obstructive pattern 3.4 Sleep-disordered breathing 3.5 Alveolar hypoventilation disorders 3.6 Chronic exposure to high altitude 3.7 Developmental lung diseases (Web Table III)
<p>I'. Pulmonary veno-occlusive disease and/or pulmonary capillary haemangiomatosis</p> <ul style="list-style-type: none"> 1'.1 Idiopathic 1'.2 Heritable <ul style="list-style-type: none"> 1'.2.1 EIF2AK4 mutation 1'.2.2 Other mutations 1'.3 Drugs, toxins and radiation induced 1'.4 Associated with: <ul style="list-style-type: none"> 1'.4.1 Connective tissue disease 1'.4.2 HIV infection 	<p>4. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension and other pulmonary artery obstructions</p> <ul style="list-style-type: none"> 4.1 Chronic thromboembolic pulmonary hypertension 4.2 Other pulmonary artery obstructions <ul style="list-style-type: none"> 4.2.1 Angiosarcoma 4.2.2 Other intravascular tumors 4.2.3 Arteritis 4.2.4 Congenital pulmonary arteries stenoses 4.2.5 Parasites (hydatidosis)
<p>I". Persistent pulmonary hypertension of the newborn</p>	<p>5. Pulmonary hypertension with unclear and/or multifactorial mechanisms</p> <ul style="list-style-type: none"> 5.1 Haematological disorders: chronic haemolytic anaemia, myeloproliferative disorders, splenectomy 5.2 Systemic disorders: sarcoidosis, pulmonary histiocytosis, lymphangioleiomyomatosis, neurofibromatosis 5.3 Metabolic disorders: glycogen storage disease, Gaucher disease, thyroid disorders 5.4 Others: pulmonary tumoral thrombotic microangiopathy, fibrosing mediastinitis, chronic renal failure (with/without dialysis), segmental pulmonary hypertension
<p>2. Pulmonary hypertension due to left heart disease</p> <ul style="list-style-type: none"> 2.1 Left ventricular systolic dysfunction 2.2 Left ventricular diastolic dysfunction 2.3 Valvular disease 2.4 Congenital / acquired left heart inflow/outflow tract obstruction and congenital cardiomyopathies 2.5 Congenital /acquired pulmonary veins stenosis 	

Résumé

Introduction:

L'augmentation de la pression artérielle pulmonaire systolique (PAPs) est le reflet de l'élévation chronique des pressions de remplissage ventriculaire gauche (PRVG). En accord avec les dernières recommandations de l'ESC et de l'ERS, nous avons émis l'hypothèse que l'élévation de la vitesse maximale de l'insuffisance tricuspide (V_{max} de l'IT) $> 3,4$ m/s pourrait être un marqueur de sévérité du rétrécissement aortique (RA) serré et constituer un facteur pronostique de mortalité.

Méthodes:

1019 patients porteurs d'un RA serré ont été inclus. La V_{max} de l'IT était mesurée en doppler continu par échographie. La population a été répartie en trois groupes, V_{max} de l'IT $\leq 2,8$ m/s, entre 2,9 et 3,4 m/s et $> 3,4$ m/s. Nous avons étudié la valeur pronostique à 5 ans de la V_{max} de l'IT sur la mortalité totale.

Résultats:

La V_{max} de l'IT était $> 3,4$ m/s chez 11 % des patients. La V_{max} de l'IT était corrélée aux symptômes, aux volumes du ventricule gauche (VG), à la masse VG, aux PRVG, à la FEVG et au volume auriculaire gauche. En analyse multivariée avec ajustement à l'âge, le sexe, le stade NYHA, l'HTA, la présence d'une cardiopathie ischémique, d'une BPCO, l'index de Charlson, la surface aortique, la FEVG et la chirurgie, la mortalité augmentait dans le groupe V_{max} de l'IT $> 3,4$ m/s par rapport au groupe de référence V_{max} de l'IT $\leq 2,8$ m/s (HR=1,20 [1,03-1,40] $p=0,016$). En scindant la population en V_{max} de l'IT $> 3,4$ et $\leq 3,4$ m/s, la mortalité augmentait en analyse multivariée dans le groupe V_{max} de l'IT $> 3,4$ m/s par rapport au groupe $\leq 3,4$ m/s (HR=1,41 [1,06-1,86] $p=0,017$). Chez les patients asymptomatiques ou pauci-symptomatique (NYHA 1 et 2), la mortalité augmentait en analyse multivariée dans le groupe V_{max} de l'IT $> 3,4$ m/s par rapport au groupe V_{max} de l'IT $\leq 3,4$ m/s (HR=1,63 [1,12-2,38] $p=0,010$).

Conclusion:

Une V_{max} de l'IT $> 3,4$ m/s est associée à une augmentation de la mortalité totale à 5 ans chez les patients avec RA serré. Sa participation dans la gestion des RA serrés est souhaitable quelle que soit la symptomatologie fonctionnelle.

Mots-clés: Rétrécissement aortique sévère, pression artérielle pulmonaire systolique, pronostic, mortalité totale, asymptomatique.

Abstract

Introduction:

The increase in systolic pulmonary artery pressure (PAPs) is a reflection of chronic elevated left ventricular filling pressures (LVFP). In line with the latest recommendations of the ESC and ERS, we hypothesized that the increase of the pic velocity of tricuspid regurgitation (TR Vmax) > 3.4 m/s could be a marker of severity of severe aortic stenosis (AS) and constitute a prognostic factor for mortality.

Methods:

1019 patients with aortic stenosis were included. TR Vmax Doppler was measured by continuous ultrasound. The population was distributed in three groups, TR Vmax \leq 2.8 m/s, between 2.9 and 3.4 m/s and > 3.4 m/s. We have studied prognostic value to 5 years of the TR Vmax on total mortality.

Results:

TR Vmax was > 3.4 m/s in 11% of patients. TR Vmax was correlated with symptoms, the volumes of the left ventricle (LV), the LV mass, the LVFP, the LVEF and left atrial volume. In multivariate analysis with adjustment for age, gender, NYHA class, hypertension, presence of ischemic heart disease, COPD, Charlson index, aortic area, LVEF and surgery, mortality increased in the group TR Vmax > 3.4 m/s relative to the Vmax reference group of TR Vmax \leq 2.8 m/s (HR=1.20 [1.03-1.40] p=0.016). By splitting the population in TR Vmax > 3.4 and \leq 3.4 m/s, mortality increased in multivariate analysis in the TR Vmax > 3.4 m/s group relative to the group \leq 3.4 m/s (HR=1.41 [1.06-1.86] p=0.017). In asymptomatic patients or pauci-symptomatic (NYHA 1 and 2), mortality increased in multivariate analysis in the TR Vmax group > 3.4 m/s relative to the TR Vmax group \leq 3.4 m/s (HR=1.63 [1.12-2.38] p=0.010).

Conclusion:

TR Vmax > 3.4 m/s is associated with increased total mortality at 5 years in patients with severe aortic stenosis. Its use in the management of severe AS is desirable regardless of the functional symptoms.

Keywords: severe aortic stenosis, systolic pulmonary artery pressure, prognosis, total mortality, asymptomatic