



**HAL**  
open science

# Valeur pronostique du temps d'accélération aortique et du rapport temps d'accélération : temps d'éjection aortique dans le rétrécissement aortique

Ariane Truffier

► **To cite this version:**

Ariane Truffier. Valeur pronostique du temps d'accélération aortique et du rapport temps d'accélération : temps d'éjection aortique dans le rétrécissement aortique. *Cardiologie et système cardiovasculaire*. 2017. dumas-01899513

**HAL Id: dumas-01899513**

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01899513v1>

Submitted on 19 Oct 2018

**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.

UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNE

FACULTE DE MEDECINE D'AMIENS

ANNEE 2017

N° 2017-93

**THESE**  
POUR LE  
**DOCTORAT EN MEDECINE**  
*(Diplôme d'Etat)*  
**Spécialité Cardiologie et Maladies Cardiovasculaires**

Par  
**TRUFFIER Ariane**  
Née le 02 décembre 1988 à Paris

*Présentée et Soutenue publiquement le 28 septembre 2017*

**VALEUR PRONOSTIQUE DU TEMPS D'ACCELERATION  
AORTIQUE ET DU RAPPORT  
TEMPS D'ACCELERATION / TEMPS D'EJECTION AORTIQUE  
DANS LE RETRECISSEMENT AORTIQUE**

Président de Jury : Monsieur le Professeur Christophe TRIBOUILLOY

Membres du jury :

Monsieur le Professeur Sylvestre MARECHAUX

Monsieur le Professeur Marcel PELTIER

Monsieur le Professeur Julien MAIZEL

Monsieur le Docteur Yohann BOHBOT

Directeur de Thèse : Monsieur le Professeur Christophe TRIBOUILLOY

## REMERCIEMENTS

*A mon Président de jury, le professeur TRIBOUILLOY,*

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse et êtes à l'origine de ce sujet. Merci d'avoir accepté de diriger mon travail, de votre disponibilité et de vos conseils avisés tout au long de la préparation et rédaction de la thèse. Je tiens à vous adresser également ma gratitude pour la qualité et la rigueur de votre enseignement au cours de mon internat, pour m'avoir permis d'enrichir mon cursus grâce à l'année recherche et l'inter CHU. Vos qualités professionnelles et humaines sont pour moi un exemple à suivre. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

*A Monsieur le Professeur MARECHAUX,*

Tu me fais l'honneur de participer à ce jury de thèse dont la préparation nous a permis de débiter une belle collaboration, qui en annonce de nombreuses autres. Merci pour ta confiance, ta gentillesse et ton accueil au sein de ton équipe très prochainement.

*A Monsieur le Professeur PELTIER,*

Vous me faites l'honneur de participer à ce jury de thèse et je vous en remercie. Merci pour votre disponibilité, vos conseils et pour le savoir que vous m'avez transmis au cours de mon dernier semestre. Veuillez trouver ici l'expression de toute ma gratitude.

*A Monsieur le Professeur MAIZEL,*

Je suis honorée que tu aies accepté de faire partie de mon jury de thèse. Tes connaissances et tes qualités tant humaines que professionnelles sont des modèles à suivre pour moi. Merci pour tes conseils et ton enseignement au cours du semestre passé en réanimation. Trouve ici l'expression de toute mon admiration et reconnaissance.

*Au Docteur BOHBOT,*

Tu me fais l'honneur de participer au jury de soutenance de ma thèse. Merci infiniment pour ta disponibilité de chaque instant et ton aide dans le travail d'analyse des résultats de mon travail. Merci également pour la belle collaboration au quotidien dans le service de cardiologie. J'essayerai de prendre exemple sur toi pour tenter d'être une chef bienveillante, disponible et formatrice comme tu l'as été pour moi.

## **Je tiens à remercier très chaleureusement tous mes co-internes.**

J'ai une pensée particulière pour Christophe mon co-interne de premier semestre, d'USIC, de réanimation et du dernier semestre. Nous avons partagé beaucoup de moments à l'hôpital et sommes aussi devenus amis au cours de l'internat. Merci d'être là pour qu'on parle de tout, merci de tes conseils précieux concernant le travail, de ton humour et de l'aide généreuse que tu n'hésites jamais à nous donner ! A bientôt Bichon !

Merci à Vincent pour sa présence lors du premier semestre. A Yohann et Khalil pour les fous rires au temps de Creil. A Floriane, à Gagan et Fabian pour leur bonne humeur et leur gentillesse, Khadija, Manel, Marion, Quentin et Cédric. A Justine, Fatima, Valentin et Pierre, la team de rythmo de l'été 2017, c'était génial de travailler avec vous. MERCI à Audrey et Thomas pour cette merveilleuse et "gourmande" rencontre en Cardio B, merci mes petits de m'avoir fait passer le meilleur dernier semestre possible et d'avoir révélé ma fibre maternelle ! « Mama vous apportera encore des gâteaux, c'est promis ! »

**A tous les médecins rencontrés durant mon internat** et qui m'ont permis d'enrichir mes connaissances. A Franck qui a boosté ma passion pour l'échographie, ma curiosité et l'envie d'exceller. J'espère que nous garderons toujours notre belle amitié.

Parce que l'internat est aussi une question de rencontres humaines sans lesquelles on n'arriverait pas au bout du chemin, merci à Tahar pour sa générosité infinie, son enseignement précieux en échographie et surtout pour avoir fait de tous les internes passés à Creil, une seule et grande famille qui ne s'étonne pas quand on dit « Fils ». Merci au Docteur Jarry, pour ses connaissances, sa gentillesse et son exigence qui nous poussent à devenir meilleurs. Merci à Mesut pour sa disponibilité, sa patience et ses explications précieuses concernant les analyses statistiques. C'était un plaisir de discuter et travailler avec toi, reste comme tu es ! Merci à toutes les secrétaires de cardio : Martine, Emilie, Céline, Catherine, Sophie, Sylvie... aux équipes paramédicales sans lesquelles nous ne sommes rien et qui nous apprennent beaucoup !

### **A mes amis :**

Sabrina, merci pour nos belles années de lycées et de fac et pour avoir toujours cru en moi. A Jade et Mathilde, merci d'avoir été présentes pendant l'externat et l'internat, pour votre soutien pendant les examens et votre solidarité dans les moments difficiles de la vie. Votre amitié est précieuse. A « Barbie », merveilleuse et fidèle amie pleine de vie, mon acolyte de voyage et de sorties, merci pour tous les beaux souvenirs ensemble, mes 25 ans..., la Full-Moon, la NZ, le skydive, d'être là pour ma soutenance et pour tout ce qui est à venir !

### **A ma famille :**

A mes merveilleux parents et à mon frère.

Vous avez été les piliers indispensables à ma réussite et je n'aurai pas pu attendre plus que tout ce que vous avez fait pour moi. Merci de votre incommensurable amour, de votre patience, de votre confiance en moi. Merci de m'avoir entourée de votre force, de votre sérénité et de m'avoir permis de voir la vie avec un peu de recul quand j'étais aveuglée par la difficulté. Tous les sacrifices que vous avez faits à la maison pour me permettre de travailler, je les sais et j'espère que vous garderez, comme moi, un doux souvenir de ces années de médecine pour lesquelles vous avez ma reconnaissance éternelle. Merci à mes grands-parents, oncle et tante et cousine pour leur amour et leurs encouragements.

A Valentin,

Merci de ton précieux soutien pendant la période de rédaction de thèse, de ta compréhension et de ton aide précieuse pour la réécriture des tableaux ! Merci surtout de ton amour et de la sérénité que tu m'apporte chaque jour et qui me permet de voir la vie comme le plus beau des cadeaux.

## LISTE DES ABBREVIATIONS

AT	Temps d'accélération aortique
CCVG	Chambre de chasse ventriculaire gauche
DTDVG	Diamètre télédiastolique ventriculaire gauche
DTSVG	Diamètre télésystolique ventriculaire gauche
ET	Temps d'éjection aortique
FA	Fibrillation atriale
FC	Fréquence cardiaque
FEVG	Fraction d'éjection Ventriculaire Gauche
GMy	Gradient moyen transvalvulaire aortique
HR	Hazard ratio
HTA	Hypertension artérielle
ITV	Intégrale Temps Vitesse
IC	Intervalle de confiance
IP	Indice de perméabilité
MVG	Masse du ventricule gauche
PAPS	Pression artérielle pulmonaire systolique
RAo	Rétrécissement Aortique
SAo	Surface valvulaire aortique
VES	Volume d'éjection systolique du ventricule gauche
VG	Ventricule Gauche
Vmax	Vitesse maximale transvalvulaire aortique
VTDVG	Volume télédiastolique ventriculaire gauche
VTSVG	Volume télésystolique ventriculaire gauche

## TABLE DES MATIERES

<b>I. INTRODUCTION</b> .....	6
<b>A. HISTOIRE DE L'EVALUATION DU RETRECISSEMENT AORTIQUE</b> .....	6
1. STRATEGIE INITIALE .....	6
2. DERNIERES RECOMMANDATIONS POUR L'EVALUATION DE LA STENOSE AORTIQUE.....	9
<b>B. OBJECTIFS DE L'ETUDE</b> .....	9
<b>II. METHODES</b> .....	10
<b>A. GROUPE DES PATIENTS AYANT UNE ECHOCARDIOGRAPHIE NORMALE</b> .....	10
<b>B. GROUPE DES PATIENTS AVEC STENOSE AORTIQUE</b> .....	10
<b>C. ECHOCARDIOGRAPHIE</b> .....	11
<b>D. MESURE DU TEMPS D'ACCELERATION ET DU TEMPS D'EJECTION AORTIQUE</b> .....	12
<b>E. DECISION CLINIQUE ET SUIVI DES PATIENTS</b> .....	13
<b>F. ANALYSES STATISTIQUES</b> .....	13
<b>III. RESULTATS</b> .....	15
<b>A. CARACTERISTIQUES DES PATIENTS AYANT UNE ECHOCARDIOGRAPHIE NORMALE</b> .....	15
<b>B. CARACTERISTIQUES DES PATIENTS ATTEINTS D'UNE STENOSE AORTIQUE</b> .....	18
1. CARACTERISTIQUES CLINIQUES .....	18
2. PARAMETRES ECHOGRAPHIQUES .....	21
<b>C. RELATION DES INTERVALLES D'EJECTION SYSTOLIQUE AVEC LA VMAX ET SURFACE AORTIQUE</b> .....	24
1. COURBES ROC EN FONCTION DE LA SURFACE AORTIQUE.....	24
2. COURBES ROC EN FONCTION DE LA VMAX>4M/S.....	24
<b>D. DETERMINANTS CLINIQUES ET ECHOGRAPHIQUES DU TEMPS D'ACCELERATION ET DU RAPPORT TEMPS D'ACCELERATION/TEMPS D'EJECTION AORTIQUE</b> .....	25
1. RELATION ENTRE LES INDICES D'EJECTION DYNAMIQUES ET LES PARAMETRES D'EVALUATION CLASSIQUES DU RAO .....	25
2. DETERMINANTS CLINIQUES ET ECHOGRAPHIQUES DES INDICES AT ET AT/ET .....	27
<b>E. PARAMETRES DYNAMIQUES D'EJECTION ET RISQUE DE DECES DANS LE GROUPE RETRECISSEMENT AORTIQUE</b> .....	30
1. RELATION ENTRE AT ET LA MORTALITE TOTALE.....	30
2. RELATION ENTRE AT ET LA MORTALITE CARDIOVASCULAIRE .....	32
3. RELATION ENTRE AT/ET ET LA MORTALITE TOTALE.....	34
4. RELATION ENTRE AT/ET ET LA MORTALITE CARDIOVASCULAIRE .....	36
5. COMPARAISON ENTRE AT ET AT/ET .....	37
6. REPRODUCTIBILITE.....	39
<b>IV. DISCUSSION</b> .....	40
<b>V. CONCLUSION</b> .....	44

### ANNEXES

### REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

### RESUME

### ABSTRACT

# I. INTRODUCTION

---

Le rétrécissement aortique (RAo) est la principale valvulopathie de l'adulte dans le monde actuellement [1-3]. Elle concerne d'après les dernières publications épidémiologiques 1,3% personnes ayant entre 65 et 74 ans et 2,8% des > de 75ans.

Bien que les mécanismes physiopathologiques de cette maladie ne soient pas complètement élucidés, l'étiologie dégénérative calcique sur valve native est la plus fréquente dans les pays développés ; avec une plus haute prévalence de bicuspidie chez les plus jeunes des patients. Viennent ensuite les causes rhumatismales (dont la prévalence reste élevée dans les pays en voie de développement) et les causes iatrogènes.

Depuis 40 ans, le critère de choix pour poser une indication de remplacement valvulaire (RVA) est l'apparition d'une symptomatologie liée à la valvulopathie aortique (dyspnée, syncope/malaise, douleur thoracique à l'effort). L'échocardiographie est l'outil indispensable de l'évaluation de la sévérité des sténoses aortiques ainsi que de la fonction ventriculaire gauche et guide actuellement les indications de prise en charge chirurgicale.[4, 5] L'évaluation du degré de sténose aortique consiste en :

- L'appréciation semi quantitative du degré de calcification des feuillets de la valve aortique (minime, modéré, sévère)
- L'évaluation doppler des vitesses et gradients transvalvulaires
- L'estimation de la surface aortique (SAo) par équation de continuité [6]
- L'étude de la fonction ventriculaire gauche et des débits cardiaques dans les cas de discordance entre paramètres doppler et surface aortique.

Néanmoins on constate encore des zones grises dans l'évaluation de cette pathologie, avec des patients inclassables malgré l'approche intégrative énoncée ci-dessus. Il est donc intéressant de définir des paramètres d'évaluation de la sévérité de la sténose aortique robustes de manière à optimiser nos prises en charge.

## A. HISTOIRE DE L'ÉVALUATION DU RÉTRÉCISSEMENT AORTIQUE

---

### 1. STRATÉGIE INITIALE

---

Dans les années 1970, la méthode de référence de l'évaluation aortique reposait sur l'examen physique, la mesure du temps de propagation de l'onde de pouls jusqu'à l'étage carotidien et la phonographie.[7, 8] Les premiers travaux réalisés dans ce domaine reposaient sur l'étude des délais d'éjection systoliques indexés sur la fréquence cardiaque (FC), sur l'intervalle entre le début de

l'enregistrement du flux d'éjection systolique à l'étage valvulaire ou carotidien jusqu'au pic d'éjection et la mesure du délai nécessaire pour enregistrer le temps de « demie-accélération » du flux d'éjection ventriculaire gauche à l'étage carotidien. Ci-après une illustration de la méthode de mesure employée par l'équipe de Bonner en 1973. (Figure 1 et 2)



FIGURE 1. Photographie du montage permettant d'effectuer les enregistrements non invasifs de l'onde de pression générée par l'éjection ventriculaire gauche à l'étage carotidien à l'aide d'un collier cervical

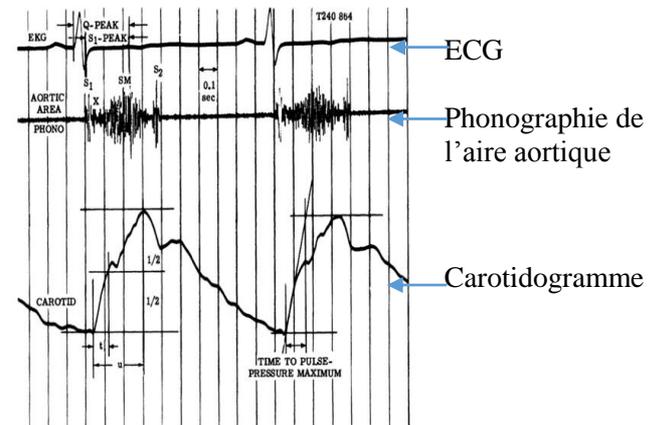


Figure 1

Example of typical carotid and sound tracing from a patient with severe aortic stenosis. Q and S<sub>1</sub> to peak of murmur were measured as indicated. T time and U time are illustrated on the carotid pulse. Maximal rate of rise of the carotid pulse was measured by fitting a line to the steepest portion of the carotid pulse as shown.

FIGURE 2. Représentation graphique des enregistrements phonographiques carotidiens en cas de sténose aortique sévère

*Tiré de Robinson, B., The carotid pulse. I. Diagnosis of aortic stenosis by external recordings. Br Heart J, 1963*

Grace à ces travaux, il avait été observé qu'en cas de sténose aortique la courbe de l'onde de pression à l'étage carotidien décrivait une forme dite « tardus-parvus ». C'est-à-dire que le pic de vitesse était atteint tardivement (Tardus) et le flux présentait une lente accélération et décélération et atteignait un faible pic de pression (Parvus). Les études constataient dès les premiers résultats une corrélation négative entre le temps d'éjection aortique et la surface aortique mais la méthode était limitée par la rigidité artérielle carotidienne qui était dissociée de la sévérité de la sténose aortique. De plus le niveau de corrélation restait faible [9, 10]. Parallèlement la mesure invasive des gradients transvalvulaires, méthode de référence à l'époque, se heurtait à l'existence des valvulopathies associées au rétrécissement aortique, notamment l'insuffisance aortique ou mitrale et restait un examen à caractère invasif justifiant la recherche d'une évaluation non invasive échographique ou doppler. [11]

En 2000, Bermejo et al. publiaient un article montrant une différence radicale de dynamique des flux d'éjection aortique en doppler valvulaire en cas de sténose aortique par rapport à des patients normaux. Plus la sténose était serrée plus le pic de vitesse du flux aortique doppler était atteint tardivement [12] et plus l'ouverture maximale de la valve était tardive. La **figure 3** ci-après illustre le

profil dynamique normal de la surface aortique dit « TYPE A » (courbe noir pleine) avec une ouverture valvulaire maximale proto-systolique puis une fermeture progressive tandis qu'en cas de sténose aortique le profil est de « TYPE B » (courbe noire pleine) avec une surface aortique augmentant lentement au cours de l'éjection systolique et un pic d'ouverture valvulaire tardif.

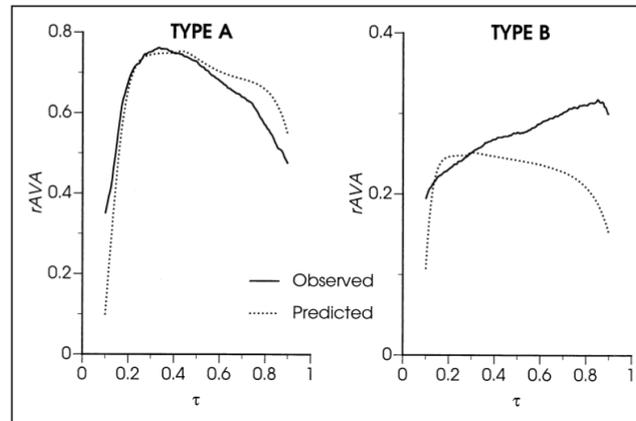


FIGURE 3. Représentation graphique (courbes noires pleines) des profils dynamiques de la surface aortique instantanée observés à chaque instant de la systole en cas de surface aortique normale (A) ou de rétrécissement aortique (B). Les courbes en pointillés représentent des estimations théoriques des profils dynamiques intégrant les dimensions des feuillets valvulaires aortiques et étaient présentées dans une autre partie de l'article.

Avec l'avènement de l'échocardiographie, l'évaluation habituelle du rétrécissement aortique se fait désormais de façon non invasive et comporte :

- La mesure de gradient moyen (GM<sub>y</sub>) transvalvulaire en doppler continu (ETT et Sonde Pedoff),
- La mesure de la vitesse maximale (V<sub>max</sub>) du flux doppler transaortique
- Et l'estimation de la surface aortique selon l'équation de continuité telle que:

$$\underline{S_1 \times ITV_1 = S_2 \times ITV_2 \text{ ou } S_1 \times V_1 = S_2 \times V_2}$$

Avec S<sub>1</sub> et S<sub>2</sub> correspondant aux surfaces sous aortiques et valvulaires aortiques respectivement.

ITV<sub>1</sub> et ITV<sub>2</sub> étant les intégrales Temps-Vitesse et V<sub>1</sub>, V<sub>2</sub> les vitesses maximales sous aortique et aortique respectivement

La mesure du gradient transvalvulaire repose sur la formule de Bernoulli simplifiée selon laquelle le gradient de pression correspond à 4 fois la vitesse mesurée élevée au carré.

$$\underline{\Delta P = 4 v^2 \text{ max}}$$

Cependant l'équation simplifiée de Bernoulli admet des erreurs qui peuvent amener à une évaluation erronée de la sténose aortique.

L'identification de la meilleure fenêtre d'acquisition acoustique pour le doppler continu reste difficile, l'optimisation de l'angle de tir également surtout pour un échographiste peu expérimenté. Cette limite

technique peut faire sous-estimer le pic de vitesse du flux d'éjection aortique et le gradient moyen transvalvulaire.

Une autre erreur provient des accélérations sous aortiques non compensées par l'équation de Bernoulli et enfin il est rare mais pas impossible d'enregistrer un flux de régurgitation mitrale plutôt qu'un flux d'éjection aortique. Par ailleurs la mesure précise du diamètre de la chambre de chasse ventriculaire gauche (CCVG) est essentielles puisque cette valeur est élevée au carré dans l'équation de continuité.

La nécessité d'une approche intégrative pour faire face aux incohérences entre les mesures et l'intégration de la fonction ventriculaire gauche a fait d'ores et déjà l'objet de travaux d'intérêt majeur pour rétablir des erreurs dans l'évaluation de la sévérité des RAo.

---

## 2. DERNIERES RECOMMANDATIONS POUR L'EVALUATION DE LA STENOSE AORTIQUE

---

En 2012 et 2013 les recommandations des sociétés savantes européennes et américaines ont défini le RAo serré à partir

- d'une surface valvulaire inférieure à  $1\text{cm}^2$  (ou  $0,6\text{cm}^2/\text{m}^2$ ),
- une vitesse maximale transvalvulaire  $> 4\text{m/sec}$
- et un GMy  $> 40\text{ mmHg}$ .

Ces valeurs seuils sont maintenus dans les toutes récentes mises à jour des recommandations parues en 2017 [13].

---

### B. OBJECTIFS DE L'ETUDE

---

L'évaluation précise du RAo en échocardiographie est un enjeu de taille des lors qu'elle guide la prise en charge médicale ou chirurgicale des patients. Le remplacement valvulaire aortique améliore le pronostic des patients ayant une sténose serrée à gradient élevé, mais aussi celui des patients ayant une sténose serrée à bas gradient transvalvulaire dont le diagnostic est parfois retardé [14]. C'est parce que l'identification précoce de ces patients présentant un mauvais pronostic est fondamentale que l'approche intégrative dans l'évaluation des valvulopathies est fortement recommandée.

On sait que la forme du signal doppler du flux d'éjection aortique tend à s'arrondir avec la sévérité de la sténose avec un pic de vitesse atteint plus tardivement.[1] L'équipe de Kamimura aux Etats-Unis a récemment démontré que l'allongement du délai pour atteindre le pic de vitesse d'éjection aortique était significativement corrélé au degré de sténose aortique, au recours à un RVA et au risque de décès.[15]

Ainsi l'étude de l'intervalle de temps d'accélération du flux d'éjection aortique (AT) et le rapport

« Temps d'accélération aortique/temps d'éjection systolique aortique » (AT/ET) se présentent comme des paramètres intéressants pour préciser la sévérité des sténoses aortiques et présentent l'avantage d'être indépendants des principales erreurs d'alignement en échocardiographie.

Nous avons donc souhaité :

1. Etudier les différences des paramètres d'éjection dynamique aortique entre une population normale et un groupe de patient atteints d'un rétrécissement aortique et définir leurs déterminants
2. Etablir la relation entre AT/ET ou AT et la mortalité
3. Définir des seuils pronostiques de AT/ET et AT.

## II. METHODES

---

Nous avons mené une étude observationnelle concernant une cohorte de patients présentant un rétrécissement aortique moyennement serré à sévèrement serré ( $SAo \leq 1,3\text{cm}^2$ ) [4, 16] que nous avons comparé dans une première partie de nos travaux à un groupe de patients ayant eu une échocardiographie transthoracique qui s'était avérée normale.

### A. GROUPE DES PATIENTS AYANT UNE ECHOCARDIOGRAPHIE NORMALE

---

Nous avons rétrospectivement inclus 121 patients ayant bénéficié d'une échocardiographie qui était normale au sein du Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens entre 2014 et 2016. Pour chacun d'entre eux nous avons relevé les principaux paramètres démographiques et échographiques pour constituer un groupe de patients dits « avec échocardiographie normale ».

### B. GROUPE DES PATIENTS AVEC STENOSE AORTIQUE

---

Entre 2011 et 2014, les patients âgés de plus de 18 ans ayant bénéficié d'une échocardiographie transthoracique au sein du Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens ou des hôpitaux universitaires de l'Institut catholique de Lille entre 2014 et 2016 et présentant une surface aortique  $< 1,3\text{cm}^2$  étaient inclus consécutivement dans notre registre électronique. [4, 16]

Parmi eux, nous avons exclu ceux qui présentaient un des critères suivants :

- Prothèse valvulaire aortique ou mitrale
- Obstruction de la chambre de chasse ou obstruction supra aortique
- Insuffisance aortique ou mitrale au moins moyenne
- Dysfonction sinusale ou bloc auriculo-ventriculaire
- Extra systoles ventriculaires fréquentes

Nous avons calculé un index de Comorbidité (Score de Charlson) à partir de l'ensemble de comorbidités présentées pour chaque patient et l'avons ajouté aux données démographiques de la cohorte des patients avec RAO serré. (Annexe 1)

Les symptômes imputables au RAO étaient laissés à l'appréciation du cardiologue traitant. On considérait que le RAO était symptomatique en cas de :

- tableau d'insuffisance cardiaque,
- dyspnée d'effort ou de repos,
- angor
- ou malaises/syncope au repos ou à l'effort.

Les douleurs thoraciques atypiques et les dyspnées minimales n'étaient pas considérées comme étant dues à la sévérité de la sténose aortique.

Un antécédent de pathologie coronarienne était retenu si :

- Un syndrome coronarien aigu était documenté dans l'histoire du patient
- Le patient avait un antécédent de revascularisation coronarienne
- Une pathologie coronarienne significative était prouvée par coronarographie diagnostique

L'ensemble des caractéristiques démographiques des patients étaient recueillies à l'inclusion sur la base du dossier médical.

## C. ECHOCARDIOGRAPHIE

---

Les échographies cardiaques ont été réalisées sur un échographe iE33 ou EPIQ 7 (Philips Medical Systems, Eindhoven, Pays-Bas) et un Vivid E9 (General Electric Healthcare, Vélizy, France).

Tous les examens étaient enregistrés en format DICOM pour permettre les analyses *a posteriori* sur les stations de travail dédiées (Intellispace CardioVascular ; Philips Healthcare ; EchoPAC PC release BT12 ; GE Vingmed Ultrasound AS).

Les mesures des flux transaortiques ont été effectuées en Doppler pulsé en coupe apicale 5 cavités et en Doppler continu en recherchant la fenêtre d'acquisition optimale parmi la voie apicale 5 cavités, para sternale droite et supra sternale, afin d'obtenir la plus haute vitesse transvalvulaire.

La surface aortique effective était calculée par équation de continuité, après avoir tracé les ITV sous aortiques et aortiques. Les dimensions du ventricule gauche étaient mesurées comme recommandé par la société européenne d'échocardiographie en vue para sternale gauche grand axe en mode TM. [17] La masse VG (MVG) en résultait et celle-ci était indexée sur la surface corporelle.

La fonction ventriculaire gauche était mesurée en Simpson Biplan. Le volume d'éjection systolique (VES) était calculé à partir de l'ITV sous aortique et du diamètre de la CCVG selon les dernières recommandations.

La vitesse maximale de l'Insuffisance tricuspide était mesurée par Doppler continu.

#### D. MESURE DU TEMPS D'ACCELERATION ET DU TEMPS D'EJECTION AORTIQUE

---

A l'instar de la méthodologie exposée dans la littérature, les intervalles d'éjection systoliques étaient mesurés à partir d'un enregistrement du flux transaortique en doppler-continu (**Figure 4**). Le temps d'accélération aortique (AT) était défini comme le délai entre l'ouverture de la valve aortique et le moment où le pic de vitesse aortique est atteint. Le temps d'éjection aortique (ET) était mesuré comme le délai entre l'ouverture et la fermeture de la valve aortique en doppler continu. Le rapport AT/ET était ensuite calculé.

La vitesse de défilement pour les enregistrements doppler était de 75mm/sec. Les mesures des temps d'accélération et d'éjection aortique étaient réalisées pour chaque patient de façon rétrospective. En cas de rythme sinusal nous avons moyenné 3 mesures de chaque paramètre et 5 pour les patients en fibrillation atriale (FA).

La variabilité inter observateur a été estimée en aveugle à partir de mesures effectuées chez 20 patients par 2 médecins. La sélection des cycles utilisés pour faire les mesures était laissée à l'appréciation de l'opérateur et l'analyse des études était proposée dans un ordre aléatoire. La variabilité inter observateur était rendue par le coefficient de corrélation intraclasse et le coefficient de variation.

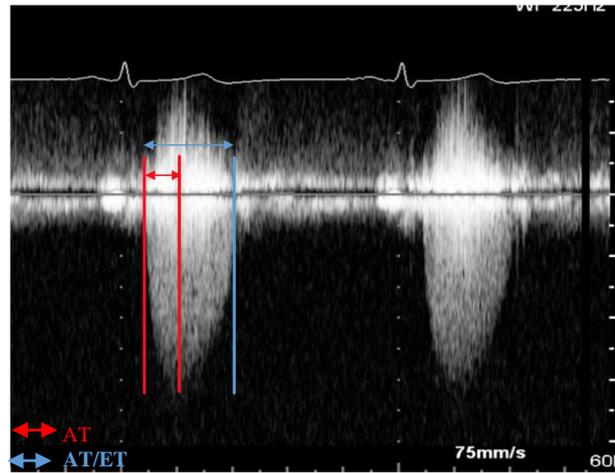


FIGURE 4. Illustration de la mesure des délais systoliques aortiques.

*Le temps d'accélération aortique est mesuré entre l'ouverture aortique et le pic de vitesse du flux doppler (rouge). Le temps d'éjection entre l'ouverture et la fermeture aortique (bleu).*

## E. DECISION CLINIQUE ET SUIVI DES PATIENTS

---

Le suivi a consisté le plus souvent en des consultations et des échographies de suivi dans le centre universitaire initial. Certains patients étaient suivis dans d'autres centres hospitaliers ou par un cardiologue libéral avec communications des informations recueillies aux médecins référents dans les centres menant l'étude. Les événements étaient recueillis par interrogatoire direct du patient ou examen physique et/ou par recueil téléphonique d'informations auprès du médecin référent ou du patient lui-même.

Les critères de jugements principaux étaient la mortalité toute cause et la mortalité cardiovasculaire que le patient ait bénéficié ou non d'un remplacement valvulaire.

La mortalité cardiovasculaire était définie comme suit : décès suite à un infarctus du myocarde, mort subite cardiaque, insuffisance cardiaque terminale, AVC, décès lors de procédures interventionnelles cardiovasculaires, hémorragies d'origine cardiovasculaire et toute autre cause de décès cardiovasculaire. Les décisions de remplacement valvulaire étaient discutées en Heart Team et validées par le cardiologue référent de chaque patient.

## F. ANALYSES STATISTIQUES

---

Nous avons utilisé le logiciel SPSS (version 18.0, IBM) pour l'analyse statistique. Les variables continues ont été exprimées en moyenne  $\pm$  déviation standard ou par la médiane accompagnée de l'intervalle interquartile.

Les variables catégorielles étaient rapportées en nombre et pourcentage de fréquence.

Nous avons effectué une comparaison de notre population à l'étude avec un groupe contrôle. Les populations étaient comparées par un t-test de Student pour les variables continues et par test du Chi<sup>2</sup> de Pearson pour les variables catégorielles. Le seuil de significativité était fixé pour un  $p < 0,05$  pour les différents résultats obtenus. La mesure de la liaison linéaire entre AT et AT/ET puis entre les paramètres d'éjection dynamiques et les autres paramètres échographiques était effectuée par test de corrélation linéaire de Pearson.

La population constituant le groupe des rétrécissements aortiques était divisée successivement en trois sous-groupes selon les tertiles de AT/ET et AT. La relation entre les variables continues de la population et les 3 groupes était étudiée par le test ANOVA à 1 facteur (variables avec distribution gaussienne) ou le test de Kruskal-Wallis (variables avec distribution non-normale). Le test du  $\chi^2$  de Pearson ou le test exact de Fischer étaient utilisés pour l'étude de l'association de chacun des groupes avec les variables catégorielles de base. Les tests de Mann-Whitney (avec correction de Bonferroni pour les comparaisons multiples) ou de Tukey étaient utilisés pour comparer les différences inter-individuelles (variables à distribution normale).

Nous avons également réalisé des courbes ROCs pour AT, ET et AT/ET pour définir le meilleur seuil de chacun des paramètres afin d'identifier une sténose aortique serrée définie par une SAo  $< 1\text{cm}^2$  ou une Vmax  $> 4\text{m/sec}$ . Le seuil retenu devait correspondre au meilleur compromis entre sensibilité et spécificité.

Dans un second temps nous avons tenté d'identifier les facteurs cliniques et échographiques corrélés à AT/ET et à AT. Pour cela nous avons évalué l'association entre AT/ET ou AT seul et les différents paramètres de sévérité de la sténose aortique auxquels il est actuellement fait référence (GMy, Vmax, Sao, Indice de perméabilité (IP)) ainsi que les caractéristiques démographiques des patients et les données échographiques standard). Pour cela les analyses de corrélation ont été effectuées par un test de Pearson (variables normales). Le seuil de significativité était  $p < 0,05$ .

Le taux d'évènements selon les valeurs de AT/ET et AT étaient estimés par méthode de Kaplan-Meier et comparés par Log-rank. Les analyses univariées et multivariées pour étudier la mortalité étaient effectuées avec le modèle de Cox proportionnel. Les Hazard ratios (HR) avec intervalle de confiance (IC) à 95% ont été calculés pour la mortalité toutes causes et cardiovasculaire. Nous n'avons pas utilisé de technique de construction de modèles, mais avons intégré, dans nos analyses, les variables connues pour avoir classiquement un impact pronostique sur les modèles épidémiologiques. Ces dernières étaient l'âge, le sexe, indice de comorbidité de Charlson, l'HTA, la présence d'une coronaropathie, d'une FA, symptômes en rapport avec le RAo, fréquence cardiaque, Fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) et remplacement valvulaire aortique [4].

L'effet du RVA sur la mortalité était analysé comme une variable temps dépendante.

Le sur risque proportionnel de décès était confirmé par analyses statistiques et graphes basés sur la méthode de résidus de Schoenfeld. Pour les variables continues, la supposition d'une linéarité était

vérifiée en modélisant les résidus par rapport aux variables indépendantes. Les critères de jugement de l'étude étaient la mortalité toute cause et la mortalité cardiovasculaire. Une fonction Spline avec pénalité (P-splines) a été utilisée pour illustrer l'association entre les paramètres d'éjection dynamiques et le risque de mortalité au cours du suivi. La performance globale des modèles multivariés était analysée en utilisant le Bayesian Information Criteria (BIC). La valeur discriminative surajoutée de AT et AT/ET était étudiée en estimant la statistique C dans les modèles avec ou sans les paramètres AT et AT/ET. L'amélioration discriminative intégrée (IDI) et l'indice de reclassification nette (NRI) étaient déterminés, pour décrire successivement l'intérêt ajouté de ces paramètres quand ils sont intégrés dans un modèle multivarié. Le IDI mesure la capacité du nouveau modèle à améliorer la sensibilité sans réduire la spécificité des modèles. Le NRI mesure la reclassification appropriée en se basant sur la probabilité de décès à des temps donnés. Les HRs quand AT et AT/ET étaient considérés comme des variables catégorielles dans les modèles de Cox étaient redimensionnés pour entrer dans les déviations standard de l'étude. Le NRI et le IDI étaient calculés à 36 mois en utilisant un modèle statistique mixte (R package survIDINRI). Toutes les valeurs de p étaient issues d'un test bilatéral. En cas de valeur manquante (<10% des données dans cette étude), on utilisait un algorithme d'allocation multivariée dit « Multivariate Imputation by Chained Equation ».

### III. RESULTATS

---

#### A. CARACTERISTIQUES DES PATIENTS AYANT UNE ECHOCARDIOGRAPHIE NORMALE

---

Nous avons constitué un groupe contrôle de 121 patients sans sténose aortique (SAo comprise entre 1.67cm<sup>2</sup> et 2.65cm<sup>2</sup>). La population de ce groupe était significativement plus jeune que la cohorte de RAo (58 ans versus 78 ans, p<0,001) et comportait plus de femmes (70%). Les caractéristiques des deux populations étudiées figurent dans la **Table 1**. Nous avons observé une bonne corrélation linéaire entre AT et AT/ET (r=0,85, p<0,001) comme illustré en **figure 5**. Tous les paramètres d'éjection dynamiques étaient significativement plus petits dans le groupe avec échocardiographie normale (**Figure 6**). AT mesurait en moyenne 105±21ms contre 66±14ms (p< 0,001), le AT/ET était en moyenne de 0,34±0,06 contre 0,23±0,06 (p = 0,042) et l'intervalle ET était mesuré à 307±34ms versus 272±43ms (p<0,001).

Malgré un chevauchement des valeurs extrêmes, les IC à 95% de la moyenne confortaient la différence entre les cohortes ; avec pour AT de valeurs entre 103 et 107ms en cas de sténose aortique versus 63-68ms dans le groupe avec échocardiographie normale et pour AT/ET, l'IC95% était 0,33-

0,35 pour le groupe avec sténose aortique contre 0,21-0,24 dans le groupe avec échographie normale (**Table 1**).

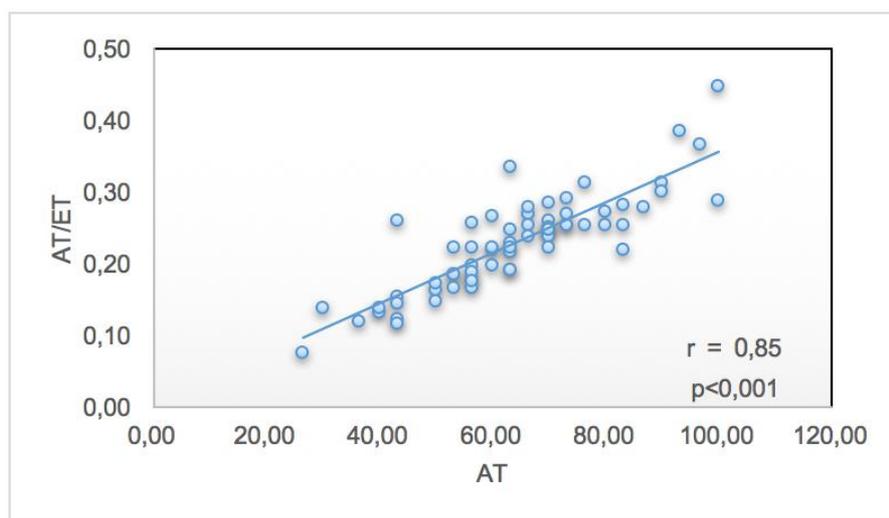


FIGURE 5. Nuage de points illustrant la corrélation linéaire entre AT et AT/ET chez les patients avec échographie normale.

*Le nuage de point décrit une faible dispersion autour de la courbe de tendance, le coefficient de corrélation r est de 0.85.  $p < 0.001$ .*

Variable (n, ±DS)	Population normale N=121	Sténose aortique N=456	P
Age (années)	58±18	78±11	<0,001
Sexe féminin (n, %)	85 (70%)	243 (53%)	0,0009
Indice de masse corporelle (kg/m <sup>2</sup> )	27,5±6	27,5±5	0,96
Surface corporelle (m <sup>2</sup> )	1,80±0,2	1,84±0,2	0,053
ITV sous Aortique (cm)	32±6,5	91±26,2	<0,001
Surface Aortique (cm <sup>2</sup> )	2,3±0,22	0,84±0,23	<0,001
Surface Aortique indexée (cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> )	1,3±0,2	0,46±0,13	<0,001
Vmax (m/s)	1,6±0,3	3,9±0,8	<0,001
AT (msec)	66±15	105±21	<0,001
ET (msec)	272±43	307±34	<0,001
AT/ET	0,23±0,06	0,34±0,06	<0,001

TABLE 1. COMPARAISON DE LA COHORTE NORMALE AVEC LE GROUPE PORTEUR DE STENOSE AORTIQUE.

*ITV : intégrale Temps-Vitesse ; Vmax : vitesse maximal aortique ; AT : temps d'accélération ; ET : temps d'éjection*

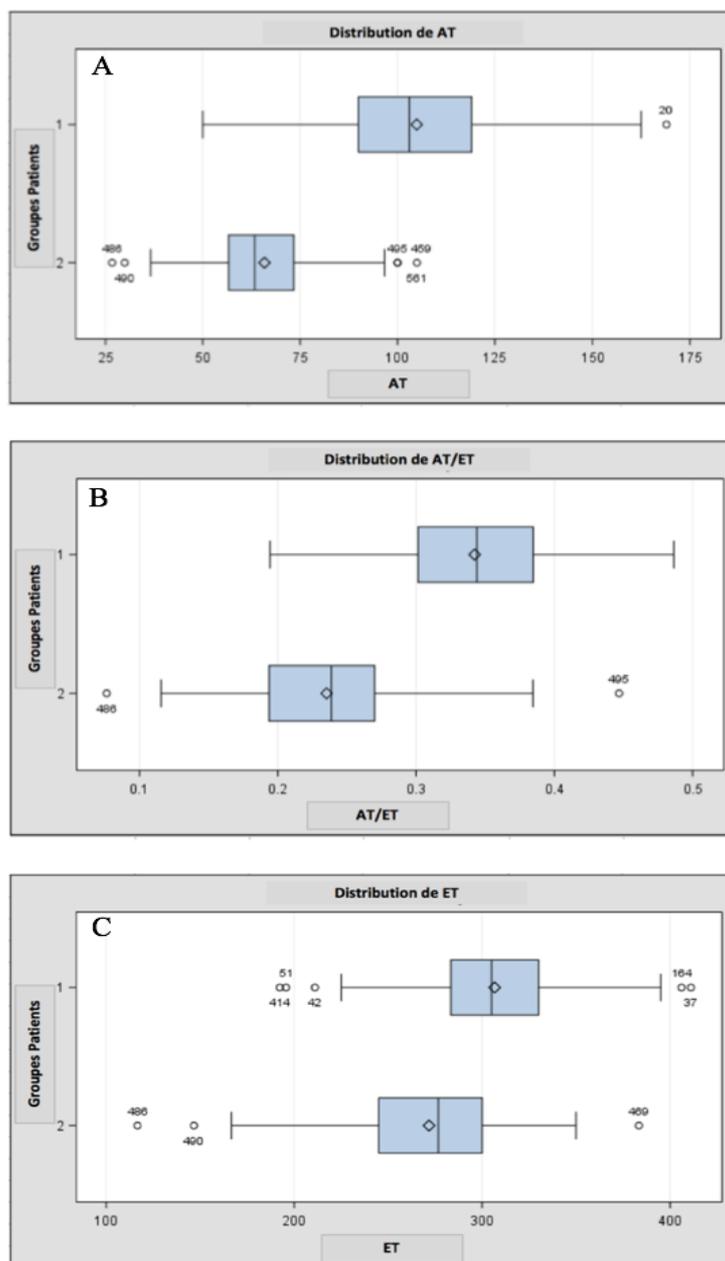


FIGURE 6. Comparaison des valeurs de AT, et de AT/ET entre la population porteuse de sténose aortique (groupe 1) et la population avec une échographie normale (groupe 2).

◇ moyenne ; boîte bleue : IC95% de la moyenne ; | : médiane. Les cercles blancs correspondent aux patients présentant des valeurs extrêmes dans leur groupe respectif.

A : La médiane de AT dans le groupe RAo (Groupe 1) était plus élevée que dans le groupe avec échographie normale (groupe 2) (103 [90-119] vs 63 [57-73],  $p < 0,001$ )

B : La médiane de AT/ET dans le groupe RAo (Groupe 1) était plus élevée que dans le groupe avec échographie normale (groupe 2) (0,34 [0,30-0,38] vs 0,24 [0,19-0,27],  $p = 0,042$ )

C : La médiane de ET dans le groupe RAo (Groupe 1) était plus élevée que dans le groupe avec échographie normale (305 [283-330] vs 277 [245-300],  $p < 0,001$ )

Tous les résultats étaient significatifs.

## B. CARACTERISTIQUES DES PATIENTS ATTEINTS D'UNE STENOSE AORTIQUE

---

### 1. CARACTERISTIQUES CLINIQUES

---

Nous avons inclus 456 patients porteurs d'une sténose aortique  $< 1,3\text{cm}^2$ , âgés de  $78 \pm 11$  ans en moyenne, dont 53% étaient des femmes. 35% des patients étaient asymptomatiques ou paucisymptomatiques au moment du diagnostic. 80% d'entre eux avaient un antécédent d'HTA, 52% étaient dyslipidémiques et la moitié de la cohorte était porteuse de coronaropathie. (Table 1 et 2)

Les patients ont été divisés en tertiles selon la valeur de AT et selon la valeur de AT/ET.

Nous n'avons pas mis en évidence de différence globale significative entre ces groupes pour l'âge, le sexe, la surface corporelle, la FC et l'hypertension artérielle (HTA).

Les symptômes en rapport avec le RAO étaient plus fréquemment retrouvés chez les patients du 3<sup>ème</sup> tertile de AT/ET ou AT. (**Tables 2 et 3**)

La Pression artérielle systolique était significativement plus basse en cas de  $\text{AT/ET} > 0,36$  par rapport au premier tertile ( $\text{AT/E} \leq 0,36$ ) (**Table 2**).

Dans le groupe  $\text{AT} \leq 96\text{msec}$ , la FC était plus élevée et un antécédent de coronaropathie plus fréquent. (**Table 3**)

	Tous les patients, N= 456	AT/ET ≤ 0,31 N=143	AT/ET 0,31-0,36 N=137	AT/ET > 0,36 N=173	Valeur de p
Age (années)	78±11	78±12	77±10	78±11	0,311
Sexe féminin (n, %)	243 (53%)	84 (58%)	70 (51%)	89 (51%)	0,34
Indice de masse corporelle (kg/m <sup>2</sup> )	27 [24 ;31]	26 [24 ;30]	28 [25 ;31]	27 [24 ;31]	0,256
Surface corporelle (m <sup>2</sup> )	1,9±0,2	1,8±0,2	1,9 ±0,2	1,9 ±0,2	0,346
Pression artérielle systolique (mmHg)	140 [120 ;150]	140 [126 ;155]	<b>138 [125 ;140] ‡</b>	<b>130 [120 ;147] †</b>	<b>0,002</b>
Pression artérielle diastolique (mmHg)	73 [63 ;80]	72 [65 ;80]	73 [60 ;80]	74 [63 ;80]	0,638
Fréquence cardiaque (bpm)	72 [64 ;80]	70 [62 ;80]	74 [64 ;83]	74 [67 ;82]	0,029
Symptômes corrélés au Rao (n, %)	298 (65%)	75 (52%)	<b>90 (65,2%)‡</b>	<b>133 (76,4%)*</b>	<b>&lt;0,0001</b>
HTA (n, %)	360 (80%)	115 (82%)	111 (80,4%)	134 (78,8%)	0,765
Diabète (n, %)	143 (32%)	41 (30%)	56 (41,5%)	46 (27,4%)	<b>0,024</b>
Dyslipidémie (n, %)	229 (52%)	72 (52,6%)	71 (51,8%)	86 (50,6%)	0,941
Coronaropathie (n, %)	219 (50%)	58 (42,3%)	68 (51,1%)	93 (55,4%)	0,074
FA (n, %)	122 (28%)	38 (27,7%)	34 (25,2%)	50 (29,4%)	0,714
BBG (n, %)	22 (5%)	5 (3,65%)	6 (4,51%)	11 (6,51%)	0,497
Indice de Charlson	2 [1 ;3]	2 [1 ;3]	2 [1 ;3]	2 [1 ;3]	0,527

TABLE 2. CARACTERISTIQUES DEMOGRAPHIQUES ET CLINIQUES DES PATIENTS EN FONCTION DES TERTILES DE AT/ET  
HTA : Hypertension artérielle ; FA : Fibrillation Atriale ; BBG : Bloc de branche gauche \*  $p < 0,0001$  pour cette catégorie versus AT/ET ≤ 0,31 ;  
†  $p < 0,01$  pour cette catégorie versus AT/ET ≤ 0,31 ; ‡  $p < 0,05$  pour cette catégorie versus AT/ET ≤ 0,31

	<b>Tous Les Patients, N= 456</b>	<b>AT≤ 96 N=156</b>	<b>AT 96-112 N=147</b>	<b>AT&gt; 112 N=153</b>	<b>Valeur de p</b>
<b>Age (années)</b>	78±11	77±12	77±10	78±10	0,568
<b>Sexe féminin (n, %)</b>	243 (53%)	90 (58%)	70 (48%)	83 (54%)	0,205
<b>Indice de masse corporelle (kg/m<sup>2</sup>)</b>	27 [24 ;31]	26 [24 ;30]	28 [25 ;31]	28 [24 ;30]	0,173
<b>Surface corporelle (m<sup>2</sup>)</b>	1,9±0,2	1,8±0,2	1,9 ±0,2	1,9 ±0,2	0,197
<b>Pression artérielle systolique (mmHg)</b>	140 [120 ;150]	135 [120 ;150]	140 [125 ;145]	135 [120 ;148]	0,553
<b>Pression artérielle diastolique (mmHg)</b>	73 [63 ;80]	74 [60 ;80]	71 [67 ;80]	74 [60 ;80]	0,91
<b>Fréquence cardiaque (bpm)</b>	72 [64 ;80]	74 [66 ;85]	73 [63 ;81]	<b>70 [63 ;80]</b>	<b>0,03</b>
<b>Symptômes corrélés au Rao (n, %)</b>	298 (65%)	94 (60%)	81 (55%)	<b>123 (80%)*</b>	<b>&lt;0,0001</b>
<b>HTA (n, %)</b>	360 (80%)	117 (77%)	119 (82%)	124 (83%)	0,421
<b>Diabète (n, %)</b>	143 (32%)	50 (34%)	53 (36%)	40 (27%)	0,25
<b>Dyslipidémie (n, %)</b>	229 (52%)	63 (42%)	79 (54%)	<b>87 (58%)†</b>	<b>0,016</b>
<b>Coronaropathie (n, %)</b>	219 (50%)	53 (36%)	78 (54%)†	<b>88 (60%)*</b>	<b>&lt;0,0001</b>
<b>FA (n, %)</b>	122 (28%)	46 (31%)	38 (26%)	38 (26%)	0,54
<b>BBG (n, %)</b>	22 (5%)	8 (5%)	3 (2%)	11 (7%)	0,098
<b>Indice de comorbidité de Charlson</b>	2 [1 ;3]	2 [1 ;3]	2 [1 ;3]	1 [1 ;3]	0,175

TABLE 3. CARACTERISTIQUES DEMOGRAPHIQUES ET CLINIQUES DES PATIENTS EN FONCTION DES TERTILES DE AT

HTA : Hypertension artérielle ; FA : Fibrillation Atriale ; BBG : Bloc de branche gauche \*  $p < 0,0001$  pour cette catégorie versus  $AT \leq 96msec$  ; †  $p < 0,01$  pour cette catégorie versus  $AT \leq 96msec$

---

## 2. PARAMETRES ECHOGRAPHIQUES

---

A l'instar des paramètres cliniques, nous avons analysé la distribution des paramètres échographiques des sténoses aortiques en fonction des tertiles de AT et AT/ET.

Dans les sous-groupes correspondant aux troisièmes tertiles des paramètres dynamiques sus cités, tous les critères de sévérité de la sténose aortique étaient statistiquement plus élevés que dans les autres sous-groupes.

La masse ventriculaire gauche et le volume télé-diastolique du Ventricule Gauche (VG) étaient significativement plus élevés en cas de  $AT/ET > 0,36$  ou  $AT > 112ms$ . (**Tables 4 et 5**)

Les VES étaient plus grands lorsque le AT était  $> 112ms$  ( $p < 0,05$ ) mais cette différence n'existait pas entre les tertiles de AT/ET.

	Tous Les Patients N=456	AT/ET ≤ 0.31 N=144	AT/ET 0.31-0.36 N=138	AT/ET > 0.36 N=174	Valeur de P
<b>VALVE AORTIQUE</b>					
Surface Aortique (cm <sup>2</sup> )	0.84 [0.67;1.05]	1.00 [0.84;1.15]	<b>0.83 [0.67;1.05] *</b>	<b>0.74 [0.60;0.91] *</b>	<b>&lt;0.0001</b>
Vmax (m/s)	3.9 [3.3;4.4]	3.3 [2.8;3.9]	<b>4.0 [3.3;4.3] *</b>	<b>4.3 [3.8;4.8] *</b>	<b>&lt;0.0001</b>
Gradient Moyen Aortique (mmHg)	38 [25 ;48]	25 [18 ;36]	<b>38 [27 ;46] *</b>	<b>46 [37 ;58] *</b>	<b>&lt;0.0001</b>
ITV Aortique (cm)	90 [71 ;107]	74 [60 ;89]	<b>89 [74 ;104] *</b>	<b>100 [87 ;120] *</b>	<b>&lt;0.0001</b>
AT (ms)	105±21	86±14	<b>102±12*</b>	<b>123±16*</b>	<b>&lt;0.0001</b>
ET (ms)	307±34	310±37	303±32	307±34	0.255
AT/ET	0.34 [0.30;0.39]	0.29 [0.26;0.30]	0.34 [0.30;0.35]	0.40 [0.38;0.42]	Par design
<b>DEBIT CARDIAQUE ET FEVG</b>					
VES (Du VG) (ml)	72 [61 ;86]	72 [62 ;84]	72 [62 ;83]	73 [59 ;91]	0.944
VES Indexé (du VG) (mL/m <sup>2</sup> )	39 [33 ;46]	40 [34 ;46]	39 [33 ;46]	38 [33 ;47]	0.538
DTDVG (mm)	47±7	46±6	46±7	49±8	0.052
VTVDVG (mL)	106 [85 ;132]	101 [80 ;120]	104 [83 ;132]	<b>114 [93 ;139] *</b>	<b>0.001</b>
FEVG (%)	61 [56 ;65]	63 [59 ;67]	61 [55 ;66]	<b>60 [55 ;65] *</b>	<b>0.001</b>
MVG Indexée (g/m <sup>2</sup> )	119 [96 ;146]	112 [90 ;138]	117 [98 ;142]	<b>127 [106 ;154] *</b>	<b>0.001</b>
<b>AUTRES PARAMETRES</b>					
E/A	0.8 [0.7;1.2]	0.8 [0.7;1.1]	0.8 [0.7;1.1]	0.9 [0.7;1.3]	0.719
E/e'	13 [9 ;19]	13 [10 ;17]	14 [9 ;18]	14 [9 ;19]	0,999
Surface OG (cm <sup>2</sup> )	25 [20 ;29]	24 [20 ;28]	24 [20 ;28]	<b>25 [21 ;31] ‡</b>	<b>0.007</b>
PAPS (mmHg)	34 [29 ;44]	36 [30 ;46]	34 [29 ;41]	34 [29 ;44]	0.488

TABLE 4. CARACTERISTIQUES ECHOGRAPHIQUES DES PATIENTS DE L'ETUDE EN FONCTION DES TERTILES DE AT/ET

ITV : intégrale temps vitesse, AT : temps d'accélération ; ET : temps d'éjection ; VES : volume d'éjection systolique, VG : ventricule gauche. \* p<0,0001 pour cette catégorie versus AT/ET ≤ 0,31 ; ‡ p< 0,05 pour cette catégorie versus AT/ET ≤ 0,31

	Tous Les Patients N=456	AT ≤ 96ms N=156	AT 96-112ms N=147	AT > 112ms N=153	Valeur de P
<b>VALVE AORTIQUE</b>					
Surface Aortique (cm <sup>2</sup> )	0.84 [0.67;1.05]	0.98 [0.82;1.13]	<b>0.82 [0.66;1.08] †</b>	<b>0.75 [0.60;0.87] *</b>	<b>&lt;0.0001</b>
Vmax (m/s)	3.9 [3.3;4.4]	3.3 [2.8;4.0]	<b>43.8 [3.2;4.2] *</b>	<b>4.4 [4.0;4.8] *</b>	<b>&lt;0.0001</b>
Gradient Moyen Aortique (mmHg)	38 [25 ;48]	27 [19 ;38]	<b>36 [24 ;46] *</b>	<b>48 [40 ;58] *</b>	<b>&lt;0.0001</b>
ITV Aortique (cm)	90 [71 ;107]	72 [60 ;87]	<b>86 [72 ;104] *</b>	<b>106 [95 ;125] *</b>	<b>&lt;0.0001</b>
AT (ms)	105±21	83±11	104±5	128±12	By Design
ET (ms)	307±34	288±33	<b>305±30*</b>	<b>327±27*</b>	<b>&lt;0.0001</b>
AT/ET	0.34 [0.30;0.39]	0.29 [0.27;0.32]	<b>0.35[0.32 ;0.36] *</b>	<b>0.40 [0.36;0.42] *</b>	<b>&lt;0.0001</b>
<b>DEBIT CARDIAQUE ET FEVG</b>					
VES (ml)	72 [61 ;86]	69 [58 ;80]	72 [60 ;84]	<b>79 [62 ;95] *</b>	<b>0.001</b>
VES Indexé (mL/m <sup>2</sup> )	39 [33 ;46]	39 [33 ;44]	39 [33 ;47]	<b>42 [34 ;49] †</b>	<b>0.014</b>
DTDVG (mm)	47±7	46±6	46±7	<b>49±8*</b>	<b>&lt;0.0001</b>
VTDVG (mL)	106 [85 ;132]	100 [79 ;120]	99 [80 ;128]	<b>118 [98 ;150] *</b>	<b>&lt;0.0001</b>
FEVG (%)	61 [56 ;65]	62 [57 ;66]	61 [56 ;65]	<b>60 [55 ;65] *</b>	<b>0.029</b>
MVG Indexée (g/m <sup>2</sup> )	119 [96 ;146]	113 [91 ;141]	115 [97 ;143]	<b>133 [108 ;154] *</b>	<b>0.001</b>
<b>AUTRES PARAMETRES</b>					
E/A	0.8 [0.7;1.2]	0.8 [0.6;1.1]	0.9 [0.7;1.1]	0.9 [0.7;1.4]	0.061
E/e'	13 [9;19]	13 [10 ;18]	13 [9 ;18]	14 [9.5;19]	0.956
Surface OG (cm <sup>2</sup> )	25 [20 ;29]	24.[20 ;29]	23 [20 ;27]	<b>26 [22 ;29] ‡</b>	<b>0.002</b>
PAPS (mmHg)	34 [29 ;44]	35 [30 ;47]	34 [29 ;41]	34 [30 ;43]	0.438

TABLE 5. CARACTERISTIQUES ECHOGRAPHIQUES DES PATIENTS DE L'ETUDE EN FONCTION DES TERTILES DE AT/ET

ITV : intégrale temps vitesse, AT : temps d'accélération ; ET : temps d'éjection ; VES : volume d'éjection systolique. \*  $p < 0,0001$  pour cette catégorie versus  $AT \leq 96ms$  ; †  $p < 0,01$  pour cette catégorie versus  $AT \leq 96ms$  ; ‡  $p < 0,05$  pour cette catégorie versus  $AT \leq 96ms$

## C. RELATION DES INTERVALLES D'EJECTION SYSTOLIQUE AVEC LA VMAX ET SURFACE AORTIQUE

Nous avons cherché par courbe ROC la valeur seuil de AT et AT/ET permettant de discriminer au mieux les RAo sévères (**Figures 7 et 8**).

### 1. COURBES ROC EN FONCTION DE LA SURFACE AORTIQUE

- En prenant comme critère de sévérité du RAo une surface aortique  $< 1\text{cm}^2$ , l'aire sous la courbe (AUC) obtenue avec AT était 0,74. Le meilleur seuil de AT était de 100msec. (**Figure 7**)
- Pour AT/ET, l'aire sous la courbe (AUC) obtenue était de 0,73. Le meilleur seuil de AT/ET identifié était de 0,33. (**Figure 7**)

### 2. COURBES ROC EN FONCTION DE LA VMAX $>4\text{M/S}$

- En prenant comme critère de sévérité de la sténose aortique une  $V_{\text{max}} > 4\text{m/sec}$ , l'aire sous la courbe ROC de AT était de 0,77. Le meilleur seuil de AT était 101msec dans ce modèle. (**Figure 8**)
- L'aire sous la courbe ROC de AT/ET était 0,74 et le meilleur seuil de AT/ET était 0,34 dans ce modèle. (**Figure 8**)

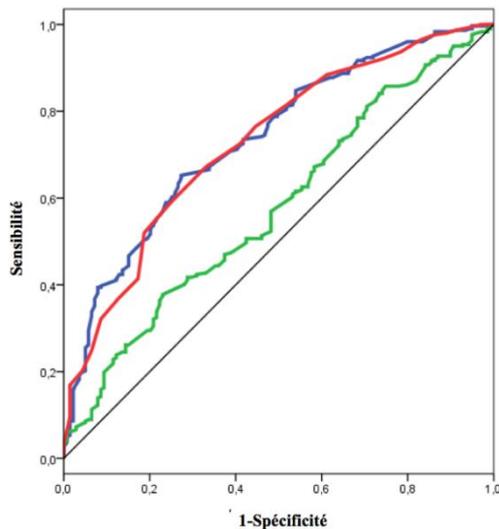


FIGURE 7 Courbes ROC de AT, et AT/ET pour discriminer les sténoses aortiques sévères ( $SAo < 1\text{cm}^2$ ) des autres grades  
AT — AT/ET — ET

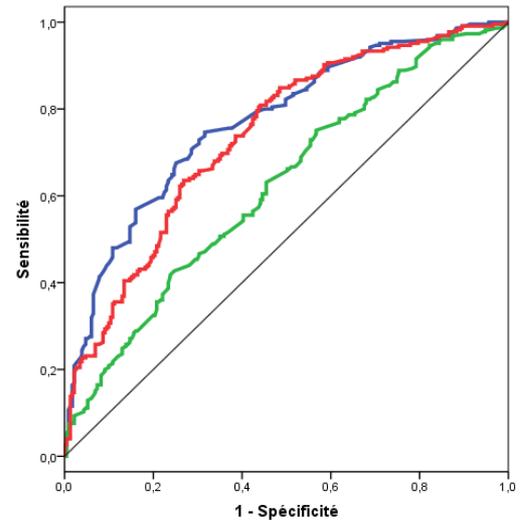


FIGURE 8 Courbes ROC de AT, et AT/ET pour discriminer les sténoses aortiques sévères ( $V_{\text{max}} > 4\text{m/s}$ ) des autres grades  
AT — AT/ET — ET

- Quel que soit le critère de sévérité, le paramètre ET était peu discriminant avec une aire sous la courbe proche de la ligne de référence.

La **table 6** synthétise les meilleurs seuils de AT et AT/ET pour discriminer les rétrécissements aortiques sévères selon la SAo ou la Vmax.

Variable	Aire sous la Courbe	Seuil Optimal	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	VPP (%)	VPN (%)	Cut off pour 100% de spécificité
<b>Surface aortique &lt; 1cm<sup>2</sup></b>							
AT (msec)	0,74	100	67	67	78	50	150
AT/ET	0,73	0,33	67	67	73	51	0,45
<b>Vmax &gt; 4m/sec</b>							
AT (msec)	0,77	101	73	70	64	73	160
AT/ET	0,74	0,34	66	69	68	68	0,45

TABLE 6. ANALYSE DES CARACTERISTIQUES DES COURBES ROC POUR LA DIFFERENCIATION DES STENOSES AORTIQUE SERREES DES AUTRES GRADES

#### D. DETERMINANTS CLINIQUES ET ECHOGRAPHIQUES DU TEMPS D'ACCELERATION ET DU RAPPORT TEMPS D'ACCELERATION/TEMPS D'EJECTION AORTIQUE

##### 1. RELATION ENTRE LES INDICES D'EJECTION DYNAMIQUES ET LES PARAMETRES D'EVALUATION CLASSIQUES DU RAO

La corrélation linéaire entre les paramètres d'éjection dynamique (AT et AT/ET) et les paramètres échographiques habituellement recommandés pour définir une sténose aortique serrée figurent dans la **table 7** et sont illustrées dans les **figures 9 et 10**. Nous avons retrouvé une bonne corrélation entre les deux indices et toutes les mesures usuelles pour définir la sténose aortique.

Ainsi :

- Le AT était l'indice le mieux corrélé à la Vmax avec un coefficient de corrélation  $r=0,55$ ,  $p<0,001$ . Pour le modèle avec AT/ET la corrélation était de 0,52.
- Le GMv était positivement corrélé aux deux paramètres et de façon comparable ( $r=0,55$  pour AT et  $r=0,54$  pour AT/ET)
- L'IP également ( $r= -0,53$ ,  $p<0,001$ )
- Enfin la Surface aortique (SAo) était aussi corrélée avec AT/ET et AT (respectivement  $r = -0,45$  et  $r= -0,44$ ,  $p<0,001$ )

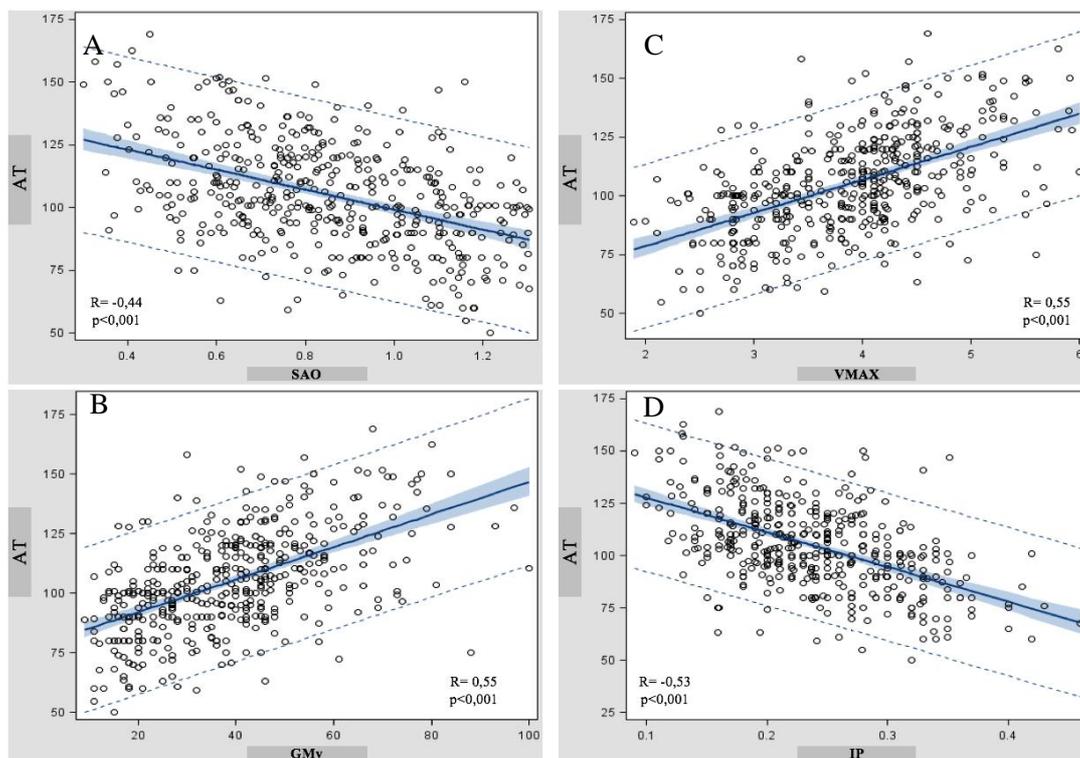


FIGURE 9. Nuages de points illustrant la relation entre : (A) AT et la SAo ( $r=-0,44$ ), (B) AT et le gradient moyen (GMy) ( $r=0,55$ ), (C) AT et la Vmax( $r=0,55$ ), (D) AT et l'IP ( $r=-0,53$ ), tous les  $p<0,001$

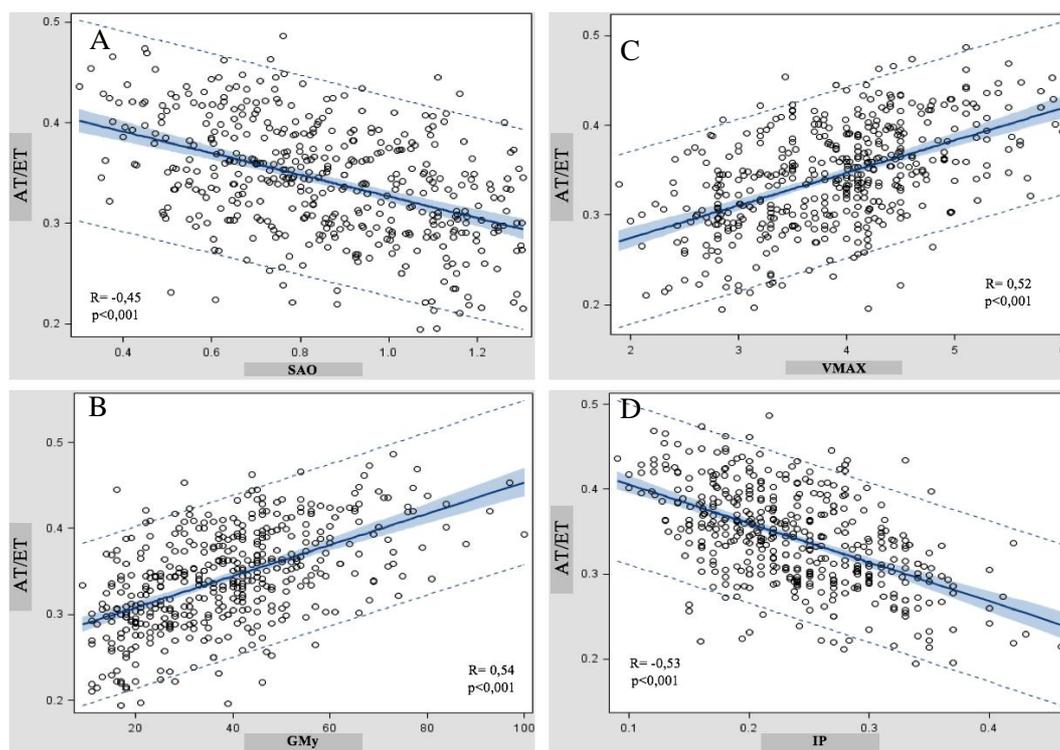


FIGURE 10. Nuages de points illustrant la relation entre (A) AT/ET et LA SAO ( $r=-0,45$ ), (B) AT/ET et le gradient moyen(GMy) ( $r=0,54$ ), (C) AT/ET et la Vmax( $r=0,52$ ), (D) AT/ET et L'IP ( $r=-0,53$ ), tous les  $p<0,001$

## 2. DETERMINANTS CLINIQUES ET ECHOGRAPHIQUES DES INDICES AT et AT/ET

### a) Facteurs associés à AT

Nous avons observé une corrélation linéaire entre le paramètre dynamique AT et la fréquence cardiaque. La meilleure corrélation était retrouvée pour ET ( $r=-0,41$ ,  $p<0,001$ ), puis pour AT ( $r=-0,13$ ,  $p=0,008$ ). Nous n'avons pas mis en évidence de corrélation significative entre AT et les principales caractéristiques cliniques des patients (**Table 7**).

A l'inverse, il existait une corrélation entre AT et les principaux paramètres recommandés pour l'évaluation de la sténose aortique :

- VES ( $r = 0,18$ ,  $p<0,001$ )
- FEVG, ( $r =0,13$ ,  $p= 0,006$ )
- MVG indexée ( $r = 0,18$ ,  $p<0,001$ )
- Volume et diamètre télésystolique du VG (VTSVG et DTSVG) ( $r = 0,25$ ,  $p<0,001$ ) et ( $r = 0,13$ ,  $p = 0,007$ ) respectivement
- Volume et diamètre télédiastolique du VG (VTDVG et DTDVG) ( $r = 0,25$ ,  $p<0,001$ ) et ( $r = 0,21$ ,  $p<0,001$ ) respectivement
- Type de flux mitral (E/A) et rapport E/e' ( $r = 0,11$ ,  $p= 0,037$ ) et ( $r = 0,24$ ,  $p = 0,014$ ) respectivement (**Table 7**).

Une très bonne colinéarité a été observée entre AT et AT/ET ( $r = 0,83$ ,  $p<0,001$ ) comme illustré dans la **figure 11** ci-après.

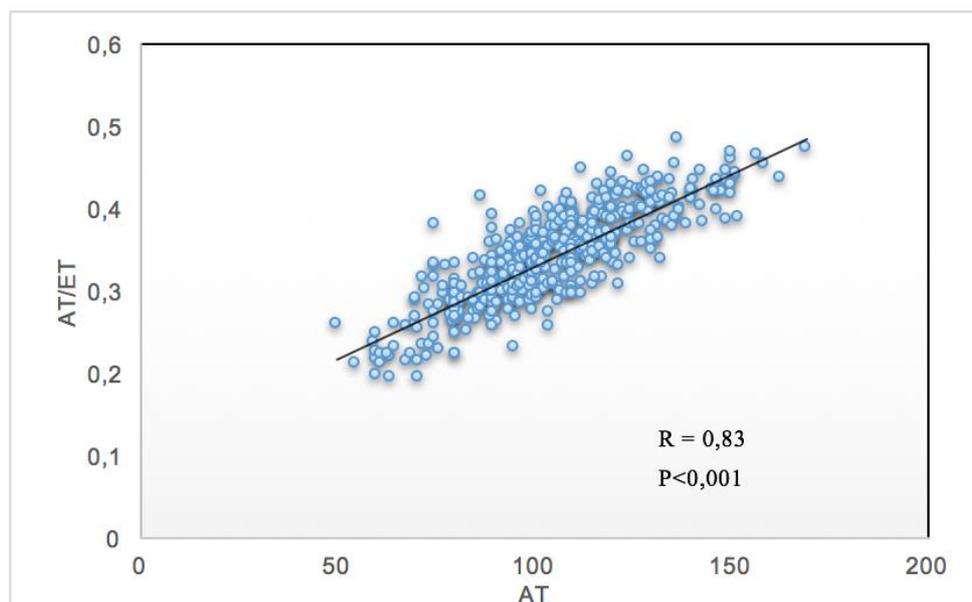


FIGURE 11. Nuage de points illustrant la corrélation linéaire entre AT et AT/ET chez les patients atteints de RAO.

*Le nuage de point reste condensé près de la ligne de tendance illustrant la relation étroite entre les paramètres AT et AT/ET.*

Variables	Tous les patients n= 456	Corrélation de AT		Corrélation de AT/ET	
		Coefficient de corrélation (r)	P	Coefficient de corrélation (r)	P
<b>Age moyen(±SD)</b>	78±11	-0,041	0,38	-0,02	0,67
<b>Femme (n, %)</b>	243 (53%)	0,012	0,8	0,04	0,45
<b>IMC</b>	27 [24 ;31]	0,073	0,12	0,067	0,16
<b>SC</b>	1,9±0,2	0,068	0,15	0,068	0,15
<b>PAS</b>	140 [120 ;150]	0,083	0,09	<b>-0,18</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>PAD</b>	73 [63 ;80]	-0,035	0,47	-0,01	0,75
<b>FC</b>	72 [64 ;80]	<b>0,13</b>	<b>0,008</b>	<b>0,12</b>	<b>0,01</b>
<b>VES (mL)</b>	72 [61 ;86]	<b>0,18</b>	<b>&lt;0,001</b>	-0,002	0,963
<b>VESi (mL/m<sup>2</sup>)</b>	39 [33 ;46]	<b>0,12</b>	<b>0,01</b>	0,07	0,14
<b>DTDVG (mm)</b>	47± 7	<b>0,21</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,1	0,29
<b>VTVDG (mL)</b>	106 [85 ;132]	<b>0,25</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,16</b>	<b>0,001</b>
<b>DTSVG (mm)</b>	29 [21 ;36]	<b>0,13</b>	<b>0,007</b>	<b>0,12</b>	<b>0,016</b>
<b>VTSVG (mL)</b>	44 [26 ;62]	<b>0,25</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,27</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>FEVG (%)</b>	61 [56 ;65]	<b>0,13</b>	<b>0,006</b>	<b>0,21</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>MVGindexée (g/m<sup>2</sup>)</b>	119 [96 ;146]	<b>0,18</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,15</b>	<b>0,002</b>
<b>E/A</b>	0,8 [0,7 ;1,2]	<b>0,11</b>	<b>0,037</b>	0,078	0,14
<b>E/e'</b>	13 [9 ;19]	<b>0,24</b>	<b>0,014</b>	<b>0,23</b>	<b>0,02</b>
<b>SOG (cm<sup>2</sup>)</b>	25 [20 ;29]	0,07	0,136	0,08	0,07
<b>PAPS (mmHg)</b>	34[29 ;44]	0,08	0,119	0,08	0,16
<b>SAo (cm<sup>2</sup>)</b>	0,84 [0,67 ;1,05]	<b>0,44</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,44</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>SAo i (cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>)</b>	0,51 [0,39 ;0,69]	<b>0,50</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,51</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>Vmax (m/s)</b>	3,9 [3,3 ;4,4]	<b>0,55</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,52</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>Grad My (mmHg)</b>	38 [25 ;48]	<b>0,55</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,54</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>IP</b>	[29 ;44]	<b>0,52</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,53</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>AT</b>	105±21	-	-	<b>0,83</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>AT/ET</b>	0,34 [0,30 ;0,39]	<b>0,83</b>	<b>&lt;0,001</b>	-	-

TABLE 7. ANALYSE DE CORRELATION LINEAIRE ENTRE LES CARACTERISTIQUES CLINIQUES ET ECHOGRAPHIQUES DES PATIENTS AVEC STENOSE AORTIQUE ET LES PARAMETRES DYNAMIQUES D'EJECTION AORTIQUE

*VES(i) : volume d'éjection systolique (indexé) ; Sao (i) : surface aortique (indexée)*

### b) Facteurs associés à AT/ET

Nous avons pu observer une corrélation linéaire significative entre le rapport AT/ET et :

- La FC (r = 0,12, p=0,01),
- La PAS (r = -0,18, p<0,001)
- La FEVG, (r = 0,21, p=<0,001)

- La Masse VG indexée ( $r = 0,15$ ,  $p = 0,002$ )
- Les Volume et diamètre télésystolique du VG (VTSVG et DTSVG) ( $r = 0,27$ ,  $p < 0,001$ ) et ( $r = 0,12$ ,  $p = 0,016$ ) respectivement
- Volume télédiastolique du VG (VTDVG) ( $r = 0,16$ ,  $p = 0,001$ )
- Le rapport  $E/e'$  ( $r = 0,23$ ,  $p = 0,02$ ). (**Table 7**)

Certains antécédents médicaux étaient significativement corrélés aux valeurs de AT et de AT/ET. Notamment, ces indices étaient significativement allongés en cas de symptômes liés au RAo ( $p < 0,001$ ), de coronaropathie ( $p < 0,01$ ) ou de dyslipidémie (AT seulement). Le bloc de branche gauche ne semblait pas influencer sur les valeurs mais sous réserve d'un petit nombre de BBG dans notre population d'étude.

Ci-après la **Table 8** résumant les valeurs moyennes pour chaque variable catégorielle étudiée.

Variable	Valeur de AT (msec)			Valeur de AT/ET		
	Présent	Absent	p	Présent	Absent	p
<b>Sexe féminin (N=243)</b>	104,7	105,2	0,8	0,34	0,34	0,39
<b>Symptômes (N= 298)</b>	108	99,2	<b>&lt;0,0001</b>	0,35	0,32	<b>&lt;0,001</b>
<b>Diabète (N=143)</b>	102,7	106,05	0,09	0,34	0,34	0,12
<b>Dyslipidémie (N=229)</b>	107	103,2	<b>0,05</b>	0,34	0,34	0,9
<b>HTA (N=360)</b>	105,3	103,7	0,51	0,34	0,35	0,36
<b>Coronaropathie (N=220)</b>	108,6	101,65	<b>0,004</b>	0,35	0,34	<b>0,01</b>
<b>BBG (N=22)</b>	110	104,8	0,25	0,35	0,34	0,23
<b>FA (N=122)</b>	103,2	105,8	0,23	0,34	0,34	0,93
<b>IRC (N=94)</b>	107,2	104,3	0,23	0,35	0,34	0,38

TABLE 8. VALEUR MOYENNE DE AT ET AT/ET EN FONCTION DES CARACTERISTIQUES BASALES ET ANTECEDENTS DE L'ECHANTILLON

*HTA : hypertension artérielle ; BBG : bloc de branche gauche ; FA : fibrillation atriale ;*

*IRC : insuffisance rénale chronique*

## E. PARAMETRES DYNAMIQUES D'EJECTION ET RISQUE DE DECES DANS LE GROUPE RETRECISSEMENT AORTIQUE

Au cours d'un suivi médian de 35 mois [33-37], 124 patients sont décédés dont 66 de causes cardiovasculaires et 241 ont bénéficié d'un remplacement valvulaire aortique. Parmi eux 217 ont eu une bioprothèse aortique implantée soit par chirurgie conventionnelle (n = 164, 68%) soit par voie percutanée (n = 53, 22%) et 21 patient ont bénéficié d'une valve mécanique (9%). 1 patient a eu une autogreffe pulmonaire.

Parmi les patients ayant subi un RVA, 41 (22%) ont eu un pontage coronarien pendant le même temps interventionnel.

### 1. RELATION ENTRE AT ET LA MORTALITE TOTALE

#### a) Relation (fonction Spline) entre AT et le risque de décès

La relation entre AT et le risque de décès toute cause et de décès cardiovasculaire est représentée **Figure 12** et augmente progressivement avec l'allongement de AT.

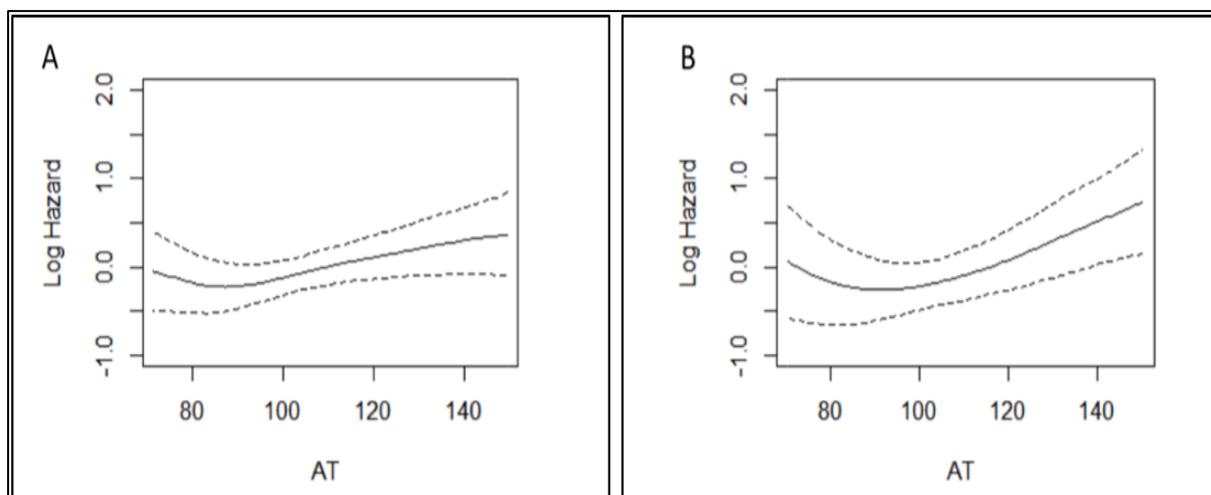


FIGURE 12. Relation entre AT et la mortalité globale (A) et la mortalité cardiovasculaire (B).

*Hazard ratio exprimé en Log (ligne pleine) et intervalle de confiance à 95% (lignes en pointillés) ont été estimés par modèle de Cox et sont représentés comme une fonction Spline ajustée sur l'âge, le sexe, la comorbidité, l'HTA, la coronaropathie, la FA, FEVG, le BBG, la FC et le RVA comme variable temps-dépendant.*

## b) Analyse univariée

Comme illustré **Figure 13**, l'estimation de la mortalité globale à 3 ans en analyse univariée était de  $26\pm 4\%$  pour le premier tertile de AT ( $\leq 96$ ms),  $26\pm 4\%$  pour le second tertile (96-112 msec) et  $31\pm 4\%$  pour le troisième tertile ( $AT > 112$ ms) ( $p = 0,96$ ). La mortalité totale était donc comparable dans les 3 groupes dans cette analyse.

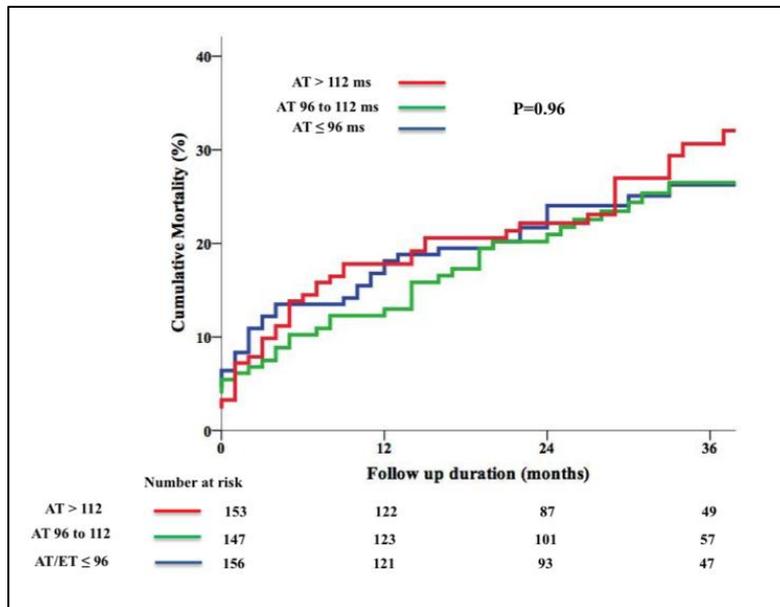


FIGURE 13. Courbes de Kaplan Meier de mortalité totale des patients ayant un RAO en fonction des tertiles de AT ( $AT \leq 96$ ms,  $AT 96-112$ ms,  $AT > 112$ ms)

## c) Analyse multivariée

Après ajustement sur les covariables d'intérêt pronostique (âge, sexe, indice de Charlson, HTA, coronaropathie, FA, symptômes en rapport avec le RAC, BBG, FC, FEVG) et le RVA en tant que variable temps-dépendant, l'estimation de la mortalité globale à 3 ans était significativement plus élevée chez les patients du groupe  $AT > 112$ ms comparée au groupe  $AT \leq 96$ ms (HR ajusté 2,06 [1,33-3,18],  $P = 0,001$ ). Le risque de décès dans le premier et le second tertile de AT n'était pas significativement différent (HR 1,37 [0,89-2,10],  $p = 0,15$ , **Figure 14A**)

En analyse multivariée, les patients avec  $AT > 112$ ms avaient 1,75 fois plus de risque de décéder par rapport aux patients du groupe  $\leq 112$ ms (HR 1,75 [1,21-2,53],  $p = 0,003$ , **Table 9, Figure 14B**). Ce sur risque restait inchangé après ajustement sur le pic de vitesse aortique (HR 1,62 [1,07-2,47],  $p = 0,024$ ).

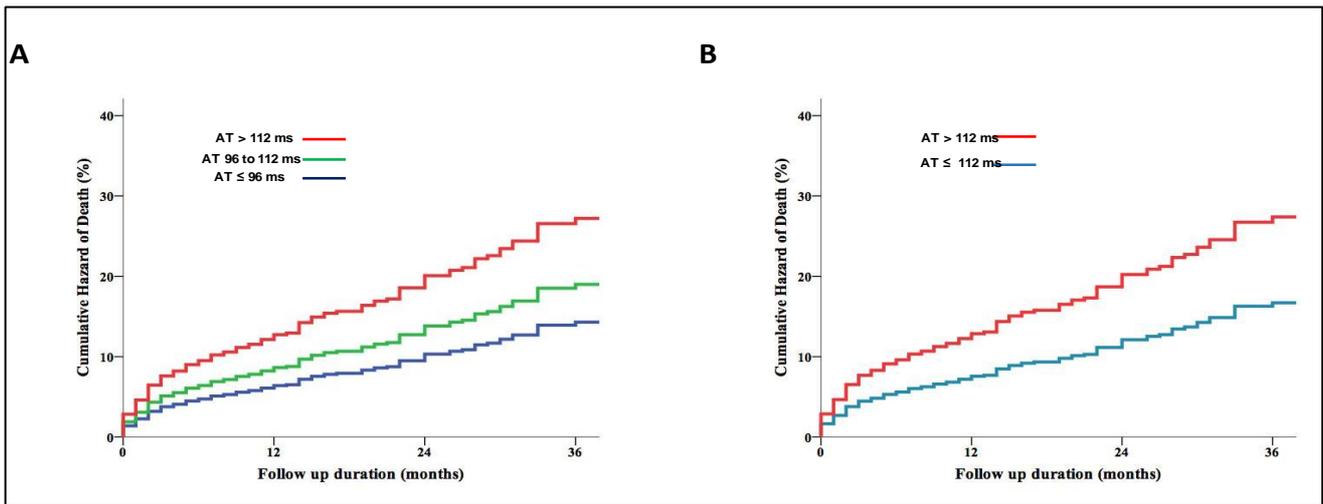


FIGURE 14. Courbes de Cox de mortalité totale des patients ayant un RAO en fonction des tertiles de AT (A) et en fonction de AT  $\leq$  112ms et AT > 112ms (B) après ajustement sur les covariables d'intérêt pronostique et le RVA.

## 2. RELATION ENTRE AT ET LA MORTALITE CARDIOVASCULAIRE

### a) Analyse univariée

L'estimation de la mortalité cardiovasculaire à 3 ans en analyse univariée était de  $16 \pm 3\%$  pour le premier tertile de AT ( $\leq 96$ ms),  $12 \pm 3\%$  pour le second tertile (96-112ms) et de  $21 \pm 4\%$  pour le troisième tertile (AT > 112ms) ( $p = 0,45$ ) (Figure 15). La mortalité cardiovasculaire était donc comparable dans les 3 groupes dans cette analyse.

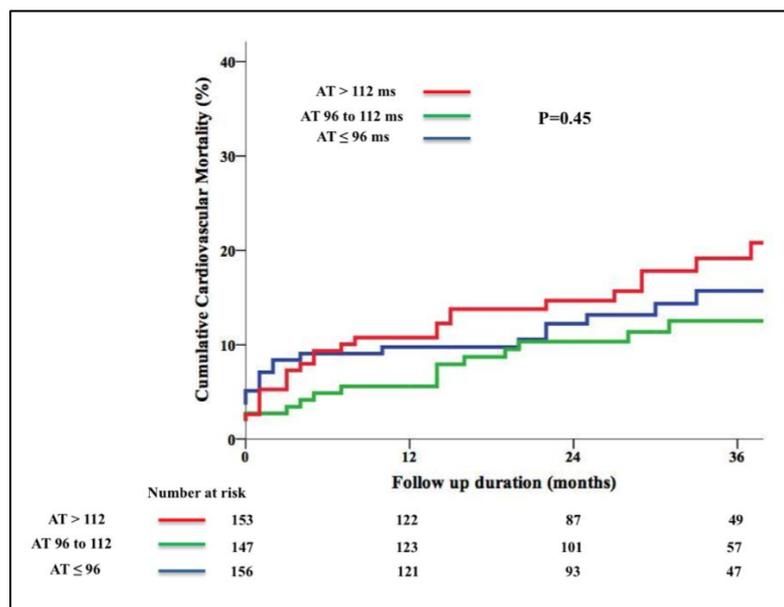


FIGURE 15. Courbes de Kaplan Meier estimant la mortalité cardiovasculaire des patients ayant un RAO en fonction des tertiles de AT (AT  $\leq$  96ms, AT 96-112ms, AT > 112ms)

## b) Analyse multivariée

Après ajustement, la mortalité cardiovasculaire était comparable au sein des deux premiers tertiles de AT (HR 1,13[0,6-2,11],  $p = 0,71$ ) mais significativement plus élevée dans le groupe AT > 112 msec par rapport au groupe  $\leq 96$ msec (HR 2,36 [1,30-4,30],  $p = 0,005$ , **Table 9, Figure 16A**).

Ainsi en analyse multivariée, les patients avec AT >112ms avaient 2,23 fois plus de risque de décéder d'une cause cardiovasculaire que les patients du groupe  $\leq 112$ ms (HR ajusté 2,23 [1,34-3,71],  $p = 0,002$ , **Figure 16B**). Ce sur risque restait inchangé malgré un ajustement complémentaire sur le pic de vitesse aortique (HR 1,95 [1,09-3,50],  $p = 0,025$ ).

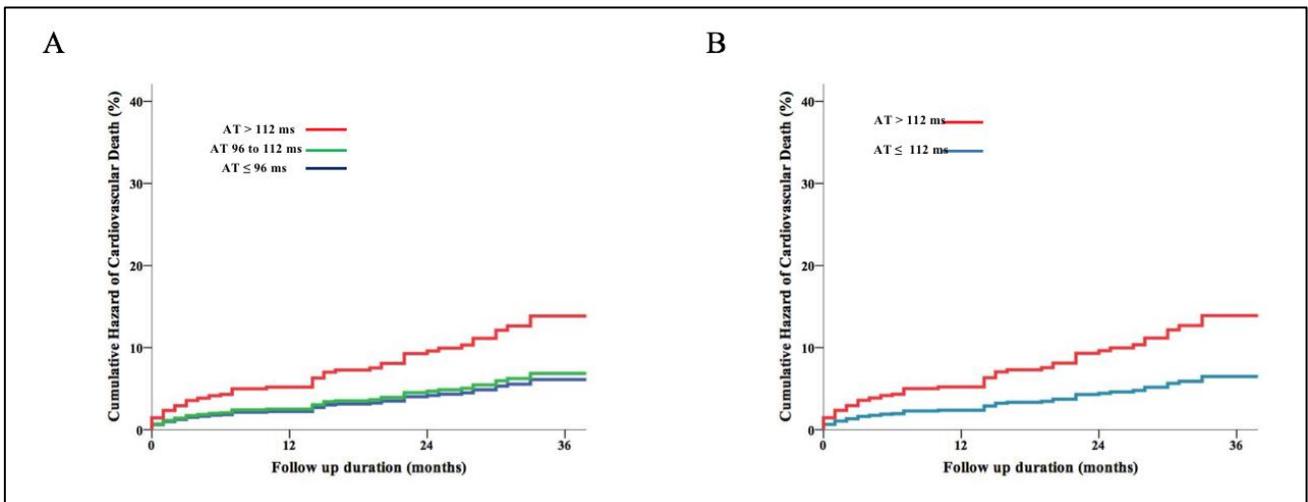


FIGURE 16. Courbes de Cox de mortalité cardiovasculaire des patients ayant un RAo en fonction des tertiles de AT (A) et en fonction de AT  $\leq 112$ ms et >112ms (B) après ajustement sur les covariables d'intérêt pronostique et le RVA.

---

### 3. RELATION ENTRE AT/ET et LA MORTALITE TOTALE

---

#### a) Relation (fonction Spline) entre AT/ET et le risque de décès

---

La relation (fonction Spline) entre AT /ET et le risque de décès toute cause et de décès cardiovasculaire est illustré **Figure 17 A et B**. Ce risque tendait à se majorer avec l'augmentation de AT/ET.

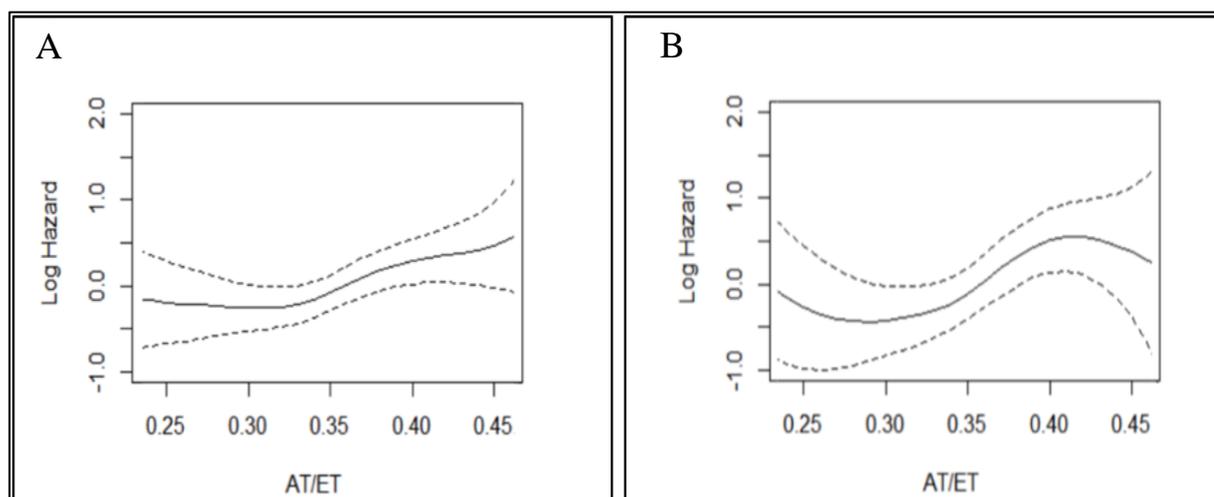


FIGURE 17. Relation entre le ratio AT/ET et la mortalité globale (A) ou la mortalité cardiovasculaire (B) illustrée par fonction Spline

#### b) Analyse univariée

---

L'estimation à 3 ans en analyse univariée de la mortalité globale était de  $26\pm 4\%$  pour le premier tertile de AT/ET ( $<0,31$ ),  $21\pm 4\%$  pour le second tertile ( $0,31-0,36$ ) et  $35\pm 4\%$  pour le troisième tertile ( $p = 0,024$ ) (**Figure 18A**). Les patients du premier et du second tertile de AT/ET avaient une mortalité comparable ( $P = 0,55$ ). De la même manière que pour le troisième tertile de AT, la mortalité globale à 3 ans était significativement plus élevée chez les patients du groupe AT/ET  $> 0,36$  comparé au groupe  $\leq 0,36$  ( $35\pm 4\%$  versus  $23\pm 3\%$ , Log rank p-value=  $0,008$ , **Figure 18B**).

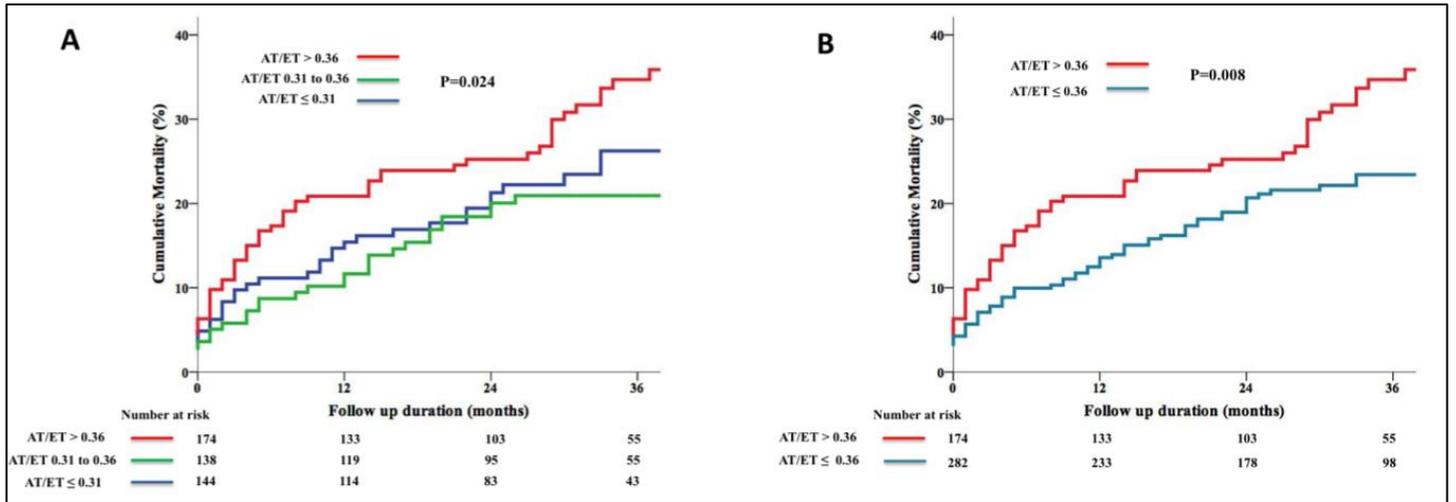


FIGURE 18. Courbes de Kaplan Meier de mortalité globale des patients ayant un RAO en fonction des tertiles de AT/ET (A) ( $AT/ET \leq 0,31$ ,  $AT/ET 0,31-0,36$ ,  $AT/ET > 0,36$ ) ou de  $AT/ET > 0,36$  ou  $\leq 0,36$  (B)

### c) Analyse multivariée

Après ajustement sur les covariables d'intérêt pronostique et le remplacement valvulaire aortique comme variable temps-dépendant, les patients ayant un  $AT/ET \leq 0,36$  et  $AT/ET$  entre  $0,31-0,36$  avaient un risque similaire de mortalité toutes causes (Hazard ratio ajusté [HR] 1,02 [0,63-1,65],  $p=0,95$ ) tandis que les patients avec  $AT/ET > 0,36$  avaient un sur-risque de décès par rapport au groupe  $\leq 0,31$  (HR ajusté 2,57 [1,68-3,94],  $P < 0,0001$  ; **Table 9, Figure 19A**).

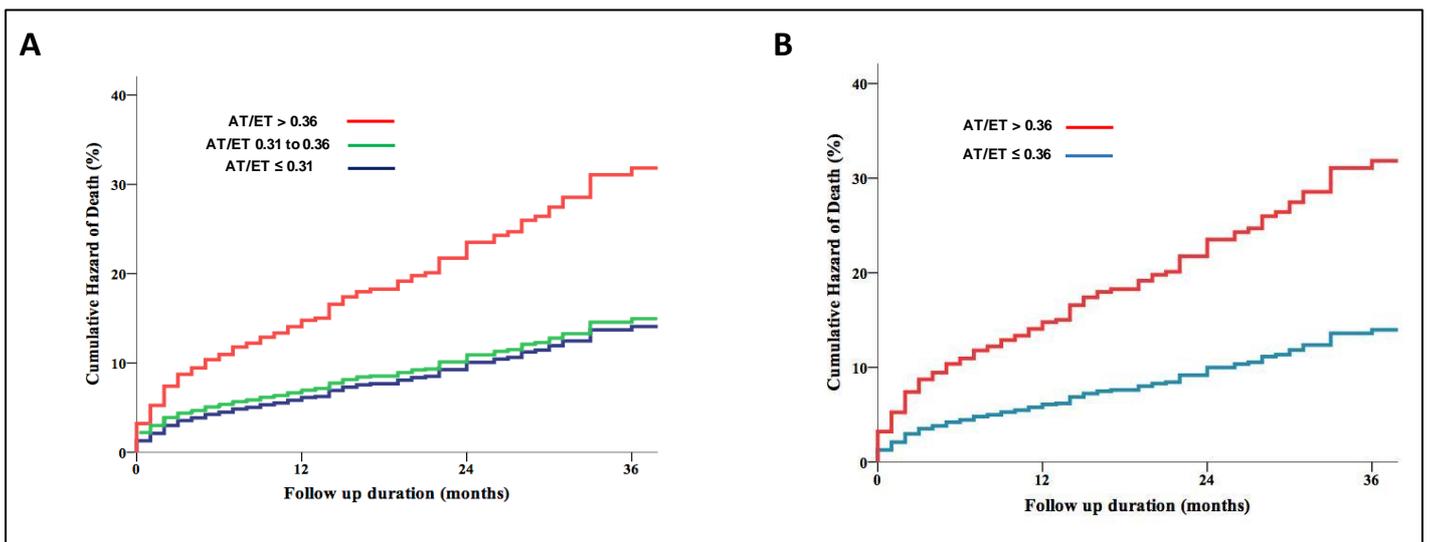


FIGURE 19. Courbes de Cox de mortalité globale des patients ayant un RAO en fonction des tertiles de AT/ET (A) ( $AT/ET \leq 0,31$ ,  $AT/ET 0,31-0,36$ ,  $AT/ET > 0,36$ ) ou selon  $AT/ET > 0,36$  OU  $\leq 0,36$  (B) après ajustement sur les covariables d'intérêt pronostique et le RVA

Les patients avec AT/ET>0,36 avait un sur risque majeur de décès toute cause par rapport au groupe  $\leq 0,36$  (HR ajusté 2,55 [1,79-3,62],  $P < 0,0001$  ; **Table 9, Figure 19B**). Un ajustement complémentaire sur la vitesse maximale aortique n'a pas modifié ces résultats (HR ajusté 2,53 [1,73-3,71],  $p < 0,0001$ ).

#### 4. RELATION ENTRE AT/ET et LA MORTALITE CARDIOVASCULAIRE

##### a) Analyse univariée

L'estimation de la mortalité cardiovasculaire à 3 ans en analyse univariée était de  $13 \pm 3\%$  pour le premier tertile (AT/ET)  $\leq 0,31$ ,  $10 \pm 3\%$  pour le second tertile (0,31-0,36) et de  $23 \pm 4\%$  pour le troisième tertile ( $p = 0,005$ ) (**Figure 20A**). La mortalité cardiovasculaire était comparable au sein des deux premiers tertiles ( $p = 0,74$ ). Le risque de décès à 3 ans était estimé comme étant significativement plus élevé dans le groupe AT/ET>0,36 par rapport au groupe  $\leq 0,36$  ( $25 \pm 4\%$  versus  $11 \pm 2\%$ , Log rank  $p = 0,001$ , **Figure 20B**).

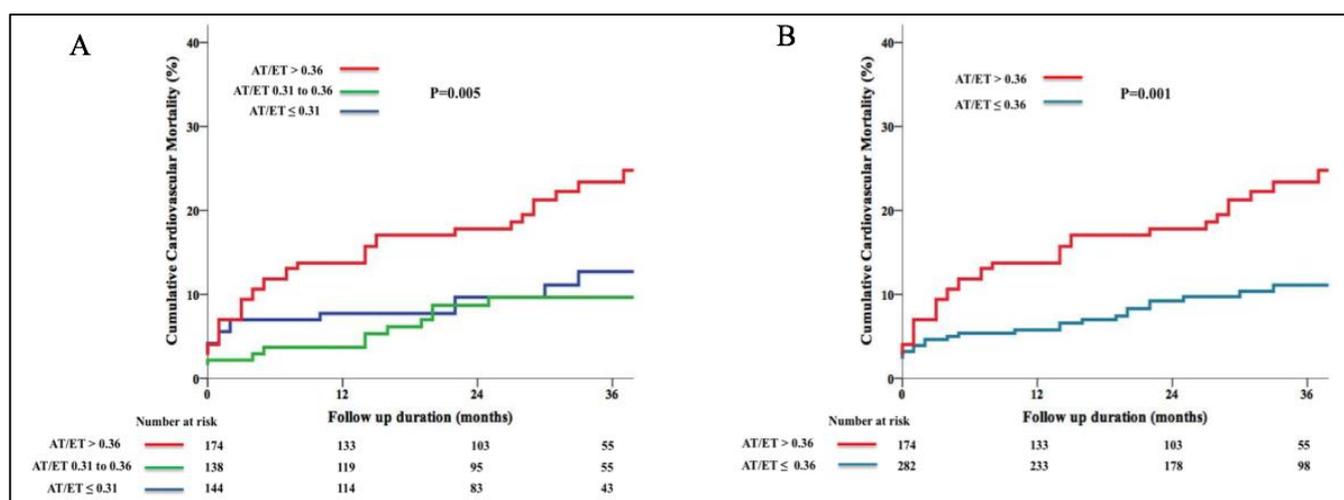


FIGURE 20. Courbes de Kaplan Meier de mortalité cardiovasculaire chez les patients ayant un RAO en fonction des tertiles de AT/ET(A) ou en fonction de AT/ET  $\leq$  OU  $> 0,36$  (B)

##### b) Analyse multivariée

Après ajustement, le risque de décès cardiovasculaire était comparable pour le premier et second tertile (HR ajusté 0,96 [0,46-1,99],  $p = 0,91$ ) tandis que les patients du troisième tertile avaient, comme précédemment, un sur-risque majeur de décès (HR 3,33 [1,78-6,21],  $P < 0,001$  ; **Table 9, Figure 21A**).

Ainsi en analyse multivariée, les patients avec AT/ET>0,36 avaient 3 fois plus de risque de décéder d'une cause cardiovasculaire que les patients du groupe  $\leq 0,36$  (HR 3,34 [2,05-5,64],  $p < 0,0001$ ,

**Figure 21B).** Ce sur risque restait inchangé malgré un ajustement sur le pic de vitesse aortique (HR 3,25 [1,87-5,65],  $p < 0,0001$ ).

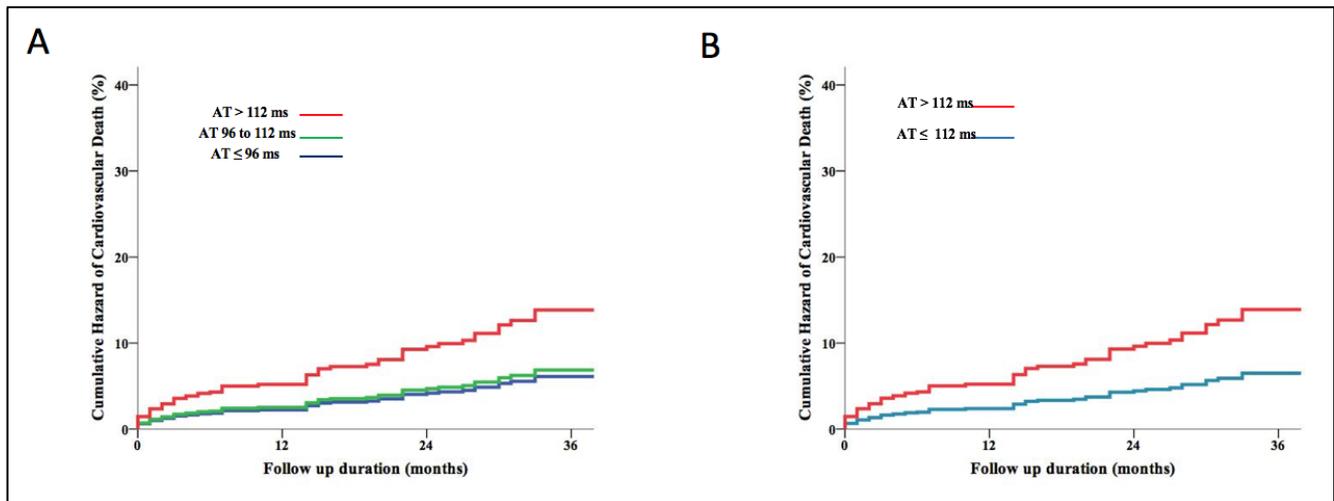


FIGURE 21. Courbes de Cox de mortalité cardiovasculaire des patients ayant un RAO en fonction des tertiles de AT/ET (A) ( $AT/ET \leq 0,31$ ,  $AT/ET 0,31-0,36$ ,  $AT/ET > 0,36$ ) ou de  $AT/ET > 0,36$  OU  $\leq 0,36$  (B) après ajustement sur les covariables d'intérêt pronostique et le RVA pendant le suivi en fonction de AT/ET ou de AT

## 5. COMPARAISON ENTRE AT ET AT/ET

Nous avons effectué plusieurs analyses pour mesurer la valeur ajoutée respective des paramètres dynamiques d'éjection aortique pour prédire la mortalité globale et la mortalité cardiovasculaire en insérant dans nos analyses soit  $AT/ET > 0,36$  soit  $AT > 112$ ms. Les variables étaient insérées dans un modèle de Cox proportionnel en tant de covariables au même titre que l'âge, le sexe, l'indice de comorbidité de Charlson, l'HTA, la coronaropathie, la FA, les symptômes liés au RAO, le BBG, la FC, la FEVG, et le RVA traité comme variable temps-dépendant.

Le BIC (Bayesian Information Criteria) était plus bas dans le modèle incluant  $AT/ET > 0,36$  que celui incluant AT, ce qui faisait de ce modèle le meilleur pour prédire la mortalité (**Table 10**). L'effet de l'ajout de AT/ET sur les statistiques C était supérieur à l'ajout de AT. A 3 ans, les indices de reclassification (NRI) favorisaient également AT/ET plutôt que AT (**Table 10**).

En ajoutant  $AT/ET > 0,36$  dans un modèle multivarié incluant la  $V_{max}$  comme covariable donnait également de bons indices de reclassification (pour la mortalité globale : IDI 0,034 [0,009-0,063],  $p < 0,0001$  et cNRI 0,169 [0,069-0,289],  $p < 0,0001$  ; pour la mortalité cardiovasculaire IDI 0,050 [0,018-0,096],  $p = 0,013$  et cNRI 0,267 [0,096-0,398],  $p = 0,013$ ) (**Table 10**). A l'inverse l'introduction dans ce même modèle de  $AT > 112$ ms n'entraînant pas d'amélioration des indices de reclassification (tous les  $p \geq 0,14$ ). Ces analyses étaient donc en faveur d'une valeur pronostique ajoutée de AT/ET, qui lorsqu'il est  $> 0,36$  est supérieure à celle de  $AT > 112$ ms (**Table 10**).

	Mortalité toutes causes		Mortalité cardiovasculaire	
	HR ajusté(IC 95%)	p	HR ajusté(IC 95%)	P
<b>Temps d'accélération/Temps d'éjection (AT/ET)</b>				
<b>Par incrément d'une DS</b>	<b>1.42 (1.19 - 1.69)</b>	<b>0.00012</b>	<b>1.52 (1.18 - 1.96)</b>	<b>0.00122</b>
≤ 0.31	Ref	/	Ref	/
0.31 to 0.36	1.02 (0.63-1.65)	0.946	0.96 (0.46-1.99)	0.910
> 0.36	2.57 (1.68-3.94)	<0.0001	3.33 (1.78-6.21)	<0.0001
≤ 0.36	Ref	/	Ref	/
> 0.36	2.55 (1.79-3.62)	<0.0001	3.34 (2.05-5.64)	<0.0001
<b>Temps d'accélération (AT)</b>				
<b>Par incrément d'une DS</b>	<b>1.28 (1.09 - 1.50)</b>	<b>0.00327</b>	<b>1.43 (1.14 - 1.80)</b>	<b>0.00183</b>
≤ 96 ms	Ref	/	Ref	/
96 to 112 ms	1.37 (0.89-2.10)	0.153	1.13 (0.60-2.11)	0.709
> 112 ms	2.06 (1.33-3.18)	0.001	2.36 (1.30-4.30)	0.005
≤ 96 ms	Ref	/	Ref	/
> 112 ms	1.75 (1.21-2.53)	0.003	2.23 (1.34-3.71)	0.002

TABLE 9. RISQUE RELATIF D'EVENEMENT (DECES TOUTE CAUSE OU CARDIOVASCULAIRE) AU COURS DU SUIVI EN FONCTION DE AT OU AT/ET

HR : hazard ratio, IC : intervalle de confiance, DS : déviation standard

	Modèle Multivarié	Modèle multivarié + AT/ET>0.36	Modèle multivarié + AT>112 ms	
	HR Ajusté (CI 95%), p	2.55(1.79-3.62), p < 0.0001	1.75(1.21-2.53), p=0.003	
<b>Mortalité toutes causes</b>	BIC	1650	1648	
	Statistique C Harell's	0.807	0.813	
	IDI	Référence	0.039 (0.010 ;0.071), p=0.013	0.020 (0.001 ;0.056), p=0.047
	c-NRI	Référence	0.152 (0.049 ;0.250), p=0.013	0.138 (0.009 ;0.244), p=0.027
		HR Ajusté (CI 95%), p	3.34(2.05-5.64), p<0.0001	2.23(1.34-3.71), p=0.002
<b>Mortalité Cardiovasculaire</b>	BIC	866	863	
	Statistique C Harell's	0.841	0.843	
	IDI	référence	0.062 (0.021 ;0.018), p<0.0001	0.035 (0.000 ;0.093), p=0.053
	c-NRI	référence	0.249 (0.115 ;0.380), p<0.0001	0.170 (-0.003 ;0.336), p=0.047

TABLE 10. VALEUR PREDICTIVE, DISCRIMINATION ET RECLASSIFICATION DU MODELE MULTIVARIE AVEC OU SANS AT/ET OU AT SUR LA MORTALITE CARDIOVASCULAIRE OU LA MORTALITE TOUTE CAUSE (BIC : bayesian information criteria; HR : hazard ratio ; IDI : integrated diagnostic improvement ; NRI : net reclassification index)

---

## 6. REPRODUCTIBILITE

---

La variabilité inter observateur était bonne pour chacun des paramètres :

- AT : ICC (Intraclass coefficient) 0,95 IC à 95% [0,89-0,98] ; coefficient de variation 5,9%
- AT/ET : ICC 0,909, IC à 95% [0,78-0,96], coefficient de variation 7,3%

## IV. DISCUSSION

---

Dans la littérature, on ne dispose pas à notre connaissance de valeur normale de AT ou de AT/ET. Dans notre étude, les valeurs normales mesurées sur la cohorte de patients « contrôle » étaient : AT=66±15ms et AT/ET=0,23±0,06.

### **Pouvoir discriminant de AT et AT/ET concernant les différents degrés de sténose**

Dans cette étude nous avons évalué la capacité de paramètres dynamiques de l'éjection aortique (AT/ET et AT) à discriminer différents degrés de sténose aortique.

Nous avons pu démontrer que AT et le rapport AT/ET étaient significativement plus élevés chez les patients présentant une sténose aortique par rapport aux patients sains. Ces deux indices étaient corrélés aux critères de sévérité de la sténose aortique classiquement utilisés en échographie cardiaque (Indices de corrélation entre 0,44 et 0,55). Une valeur de AT>101msec ou de AT/ET>0,34 identifiait les sténoses aortiques serrées.

Nous avons également pu montrer qu'il existe une relation significative entre la présence de symptômes liés au RAo et des niveaux d'indices plus élevés comme dans un article publié sur le sujet en 2015 par l'équipe de Gamaza-Chulian [18]. La présence d'un antécédent de coronaropathie augmentait significativement les valeurs de ces deux paramètres dans notre étude, ceci pouvant s'expliquer par la dysfonction ventriculaire gauche liée à la cardiopathie ischémique. En effet les intervalles AT et le ratio AT/ET étaient liés à la FEVG et au VES en analyse univariée, qui sont des indicateurs de la fonction ventriculaire. De plus nous avons pu démontrer statistiquement la bonne reproductibilité de ces mesures, confortant ainsi la pertinence de l'inclusion de ces paramètres dans les évaluations et comptes rendus d'évaluation des patients porteurs de sténose aortique.

En 2015, l'équipe espagnole de Gamaza-Chulian [18] avait identifié un rapport AT/ET > 0,35 pour identifier un RAo serré sur valve native avec une sensibilité à 66% et une spécificité à 100%. Cependant ces résultats n'avaient pas prouvé leur performance diagnostique en cas de Bas débit/Bas gradient ou Débit normal/Bas gradient et la corrélation de ce paramètre avec le pronostic n'avait pas été abordée.

Dans un article récemment publié par la même équipe [19] et qui portait sur une cohorte de 262 patients porteurs de sténoses aortiques modérées à sévères, les seuils permettant de discriminer avec la meilleure sensibilité et spécificité les sténoses sévères des autres grades était de 94ms pour AT et 0,36 pour AT/ET. Cette valeur était inférieure à celle que nous avons retenue, ceci peut s'expliquer par le fait que leur cohorte comprenait une plus grande proportion de patients ayant des sténoses >1cm<sup>2</sup> (46% des patients) tandis que nous avons inclus seulement 133/456 patients (29%) ayant une surface aortique >1cm<sup>2</sup>. Dans notre travail les seuils permettant de discriminer avec la meilleure fiabilité des sténose aortiques serrées étaient AT/ET>0,34 (sensibilité 73%, spécificité 70%) ou AT> 101ms

(sensibilité 66%, spécificité 69%). Les valeurs retrouvées étaient proches de celle décrite dans l'article de Gamaza-Chulian mais leur pouvoir discriminant était inférieur à celui de l'équipe espagnole, probablement car notre cohorte comportait une moindre proportion de sténose modérées à moyennes.

AT était décrit comme étant une variable dépendante de la fréquence cardiaque dans la littérature. Pour limiter l'effet de la fréquence cardiaque nous avons souhaité étudier le ratio AT/ET.

Dans nos résultats, la fréquence cardiaque était corrélée à AT et AT/ET mais de façon extrêmement faible (indices de corrélation  $r = -0,13$ ,  $p = 0,008$  pour AT et  $r = 0,12$  et  $p = 0,01$  pour AT/ET).

L'analyse des délais éjectionnels aortiques en cas de sténose valvulaire avait fait l'objet de nombreuses recherches avant l'émergence de l'échographie 2D par l'intermédiaire des analyses des enregistrements doppler et spectrophonographiques[7]. Les investigateurs avaient pu observer qu'il existait une corrélation entre la sténose aortique et la morphologie des enregistrements doppler au niveau carotidien. Plus la valve aortique était serrée plus le profil d'éjection présentait une lente accélération initiale et atteignait le pic de vitesse tardivement. Dans un article de Bermejo et al. publié en 2000[12], les patients ayant un profil d'ouverture aortique doppler continu suggérant une sténose serrée avaient un pronostic péjoratif à 3 ans.

Kim et al. ont constaté également que AT et AT/ET augmentaient avec la sévérité du RAo [20]. A l'instar de nos travaux, cette équipe avait pu observer une bonne corrélation de AT avec le gradient moyen transvalvulaire aortique et une corrélation négative avec la surface aortique.

En 2011, Ben Zekri and al. avaient introduit pour la première fois l'intérêt d'utiliser le temps d'accélération (AT) et le rapport du temps d'accélération aortique/ temps d'éjection aortique (AT/ET) pour guider l'identification de sténoses prothétiques aortiques à partir de l'étude d'une cohorte rétrospective de 88 patients porteurs d'une prothèse aortique[21]. Ces indices étaient indépendants du VES, indépendant de l'angle de mesure des flux doppler et fiables. Il était possible selon les auteurs de distinguer les patients avec prothèse normale, de ceux ayant une authentique sténose et ceux présentant un mismatch prothétique. Cette dernière situation concerne les porteurs d'une prothèse trop petite par rapport à la taille de la chambre d'éjection ventriculaire gauche et du VG induisant un gradient transprothétique élevé et une estimation de la SAo bien inférieure à la surface réelle de la valve implantée qui peut faire conclure à tort à une dégénérescence de prothèse. Dans ce travail, le seuil de AT pour identifier une authentique sténose de prothèse était placé à 100msec avec une sensibilité et une spécificité de 86% ; pour AT/ET il était de 0,37, (sensibilité et spécificité de 96% et 82% respectivement).

En 2016, l'équipe de Kamimura [15] avait pu démontrer sur une large cohorte de 700 patients que lorsque le AT était allongé au-delà de 99ms, on pouvait prédire avec une très bonne sensibilité et spécificité une sténose aortique serrée dépassant les 40mmHg de gradient moyen, ces valeurs sont

proches de celles trouvées dans nos travaux. Dans ce même article, les auteurs avaient également exposé la capacité de ce paramètre à prédire le critère de jugement composite « remplacement valvulaire aortique ou décès ». Cependant aucune valeur seuil n'avait été proposée pour prédire le sur-risque d'événement et la corrélation entre AT et la mortalité n'avait pas été étudiée, limitant donc l'intérêt clinique de ces paramètres.

### **Impact pronostique de AT et AT/ET**

Notre travail est l'un des premiers où l'on corrèle sur une cohorte de grande taille les paramètres dynamiques d'éjection aortique et le devenir des patients porteurs de sténose aortique. Grâce au suivi de la cohorte, nous avons pu établir un lien entre l'augmentation de AT (ou AT/ET) et un plus mauvais pronostic en termes de survies globales et cardiovasculaires.

Nos résultats prouvent que AT/ET est plus fortement lié à la mortalité des patients que AT seul. Les patients avec un AT/ET > 0,36 présentaient un sur-risque de décès toute cause de 2,5 fois et de mortalité cardiovasculaire de 3 fois tandis qu'avec AT>112 le sur-risque de décès toute cause était de 1,75 fois et de mortalité cardiovasculaire de 2,2 fois. Le lien entre le rapport AT/ET et le risque de décès était supérieur au lien qui existait avec AT quelles que soient les analyses et les ajustements réalisés démontrant un intérêt supérieur du paramètre sans dimension.

Nos observations concernant le sur-risque de mortalité en cas de AT/ET > 0,36 sont appuyées par les résultats de l'équipe de Gamaza-Chulian [19] qui rapportait également un sur-risque de décès cardiovasculaire ou de remplacement valvulaire aortique significatif (critère combiné) pour un AT/ET  $\geq 0,35$ .

De plus, les analyses de reclassification dans les modèles multivariés incluant le ratio AT/ET étaient meilleures que lorsque AT seul était inclus comme covariable avec une meilleure prédiction de la mortalité venant conforter une fois de plus l'intérêt prépondérant de AT/ET par rapport à AT.

Les principales limites de notre travail sont les suivantes.

Les patients ayant un RAo > 1,3cm<sup>2</sup> étaient exclus de l'étude ce qui a pu diminuer la capacité discriminative des paramètres étudiés comparativement aux résultats fournis par l'équipe de Gamaza-Chulian[19]. Peu de patients avait une FEVG<50% dans ce travail (n=17, 4%). Nos résultats ne peuvent donc pas être extrapolés à cette catégorie de patients.

Le mode d'inclusion des patients était rétrospectif avec suivi prospectif et notre protocole ne prévoyait pas de délais fixes de réévaluation des patients comme dans une étude avec protocole de suivi prospectif. Ceci pouvant engendrer des biais de jugement notamment.

Dans notre cohorte la majorité (75%) des patients présentaient des symptômes imputables au rétrécissement aortique ce qui représente en soi un sur-risque de décès. L'intérêt de AT et AT/ET devra être évalué sur une population asymptomatique afin que ces paramètres

dynamiques lorsqu'ils sont au-dessus des seuils pathologiques sus cités modifient les prises en charge thérapeutiques.

Les points forts de l'étude sont les suivants :

Nous avons pu montrer un écart significatif de AT et AT/ET entre la population saine et la population porteuse d'un RAo grâce à la comparaison avec le groupe de patients « contrôle » ce qui n'avait pas été effectué auparavant.

Les analyses échocardiographiques ont été effectuées à l'aveugle. Et à l'inverse de nombreuses autres études qui utilisent un critère de jugement composite comprenant le RVA, notre critère de jugement principal était uniquement le taux de décès global ; la survenue d'un RVA était utilisée comme une variable d'ajustement temps-dépendant. En effet il nous a semblé que le RVA n'était pas un critère de jugement adapté aux analyses que nous souhaitions effectuer car il dépend de l'estimation de la sévérité du RAo par le cardiologue traitant et de son choix personnel d'orienter ou non le patient vers la chirurgie.

Le suivi de la cohorte pendant 3 ans après une inclusion rétrospective permettait d'identifier de façon fiable les seuils pronostiques des paramètres d'éjection dynamique déterminant la sévérité des RAo en termes de mortalité.

Enfin, il est intéressant de constater que la relation entre les paramètres d'éjection dynamique aortique et la mortalité restait fortement significative après ajustement sur les variables d'intérêt pronostique habituelles que sont : les symptômes du RAo, le remplacement valvulaire aortique, l'indice de comorbidité de Charlson, la fibrillation atriale, la coronaropathie, le bloc de branche gauche, la FEVG et le pic de vitesse aortique.

## V. CONCLUSION

---

Cette étude menée sur une large cohorte de patients porteurs d'une sténose aortique  $< 1,3\text{cm}^2$  montre que le temps d'accélération aortique (AT) et le rapport du temps d'accélération/temps d'éjection aortique (AT/ET) sont des paramètres significativement corrélés au degré de sténose aortique. Il s'agit de paramètres fiables et reproductibles qui prédisent la mortalité toute cause et la mortalité cardiovasculaire en cas de RAo. En effet, lorsque AT est supérieur à 112msec ou AT/ET est supérieur à 0,36, les patients présentent un sur-risque de décès considérable au cours du suivi. L'intérêt pronostique de AT/ET dépasse celui de AT seul.

Ces deux paramètres pourraient améliorer nos stratégies de prise en charge du rétrécissement aortique. Des études complémentaires sont requises pour confirmer que le calcul du AT/ET mérite d'être inclus dans l'évaluation échographique standard des patients porteurs de sténose aortique.

## Index de comorbidité de Charlson

Nombre de points attribués	Conditions
1 point	50-60 ans Infarctus myocardiques Insuffisance cardiaques Insuffisance vasculaire périphériques Maladie cérébrovasculaires Démences Maladie pulmonaire chroniques Maladie du tissu conjonctifs Maladie ulcéreuses Hépatopathiess Diabète
2 points	61-70 ans Hémiplégies Maladie rénale modérée à sévères Diabète avec lésions organiquess Tumeurs de toutes origines
3 points	71-80 ans Hépatopathie modérée à sévère
4 points	81-90 ans
5 points	Plus de 90 ans
6 points	Tumeurs solides métastatiquess SIDA

**Source :** Y. Neuzillet. L'évaluation des morbidités compétitives et des scores d'évaluation de la morbidité compétitive. *Progrès en urologie (2009) 19 Suppl. 3*, S 80-S 86

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Baumgartner, H., et al., *Recommendations on the Echocardiographic Assessment of Aortic Valve Stenosis: A Focused Update from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography*. J Am Soc Echocardiogr, 2017. **30**(4): p. 372-392.
2. Vahanian, A., et al., *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 Cardiothorac Surg, 2012. **42**(4): p. S1-44.
3. Iung, B. and A. Vahanian, *Epidemiology of acquired valvular heart disease*. Can J Cardiol, 2014. **30**(9): p. 962-70.
4. Tribouilloy, C., et al., *Low-gradient, low-flow severe aortic stenosis with preserved left ventricular ejection fraction: characteristics, outcome, and implications for surgery*. J Am Coll Cardiol, 2015. **65**(1): p. 55-66.
5. Finegold, J.A., et al., *Choosing between velocity-time-integral ratio and peak velocity ratio for calculation of the dimensionless index (or aortic valve area) in serial follow-up of aortic stenosis*. Int J Cardiol, 2013. **167**(4): p. 1524-31.
6. Baumgartner, H., et al., *Determination of aortic valve area by Doppler echocardiography using the continuity equation: a critical evaluation*. Cardiology, 1990. **77**(2): p. 101-11.
7. Bonner, A.J., Jr., H.N. Sacks, and M.E. Tavel, *Assessing the severity of aortic stenosis by phonocardiography and external carotid pulse recordings*. Circulation, 1973. **48**(2): p. 247-52.
8. Robinson, B., *The carotid pulse. I. Diagnosis of aortic stenosis by external recordings*. Br Heart J, 1963. **25**: p. 51-60.
9. Come, P.C., et al., *Prediction of severity of aortic stenosis: accuracy of multiple noninvasive parameters*. Am J Med, 1988. **85**(1): p. 29-37.
10. Munt, B., et al., *Physical examination in valvular aortic stenosis: correlation with stenosis severity and prediction of clinical outcome*. Am Heart J, 1999. **137**(2): p. 298-306.
11. Voelkel, A.G., et al., *Noninvasive tests to evaluate the severity of aortic stenosis. Limitations and reliability*. Chest, 1980. **77**(2): p. 155-60.
12. Bermejo, J., et al., *Flow dynamics of stenotic aortic valves assessed by signal processing of Doppler spectrograms*. Am J Cardiol, 2000. **85**(5): p. 611-7.
13. Nishimura, R.A., et al., *2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines*. Circulation, 2017. **135**(25): p. e1159-e1195.
14. Lopez-Marco, A., et al., *Outcome of isolated aortic valve replacement in patients with classic and paradoxical low-flow, low-gradient aortic stenosis*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2017. **154**(2): p. 435-442.
15. Kamimura, D., et al., *Delayed Time to Peak Velocity Is Useful for Detecting Severe Aortic Stenosis*. J Am Heart Assoc, 2016. **5**(10).
16. Rusinaru, D., et al., *Relation of Dimensionless Index to Long-Term Outcome in Aortic Stenosis With Preserved LVEF*. JACC Cardiovasc Imaging, 2015. **8**(7): p. 766-75.
17. Lang, R.M., et al., *Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging*. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2015. **16**(3): p. 233-70.
18. Gamaza-Chulian, S., et al., *Ratio of Acceleration Time to Ejection Time for Assessing Aortic Stenosis Severity*. Echocardiography, 2015. **32**(12): p. 1754-61.
19. Gamaza-Chulian, S., et al., *Acceleration Time and Ratio of Acceleration Time to Ejection Time in Aortic Stenosis: New Echocardiographic Diagnostic Parameters*. J Am Soc Echocardiogr, 2017.
20. Kim, S.H., et al., *Time to peak velocity of aortic flow is useful in predicting severe aortic stenosis*. Int J Cardiol, 2014. **172**(3): p. e443-6.
21. Ben Zekry, S., et al., *Flow acceleration time and ratio of acceleration time to ejection time for prosthetic aortic valve function*. JACC Cardiovasc Imaging, 2011. **4**(11): p. 1161-70.

## RESUME

**Contexte :** L'identification des rétrécissements aortiques (RAo) sévères est un enjeu de taille pour améliorer le pronostic des patients porteurs de cette valvulopathie. Bien que l'évaluation en échocardiographie des sténoses aortiques soit précise, il existe des incohérences entre les gradients transvalvulaires et la surface aortique. Les paramètres dynamiques d'éjection aortique sont utilisés pour l'évaluation des prothèses aortiques mais peu de données concernant leur intérêt sur les valves natives sont disponibles à ce jour.

**Objectifs :** Evaluer la performance diagnostique et comparer l'impact pronostique du temps d'accélération aortique (AT) et du rapport temps d'accélération/temps d'éjection aortique (AT/ET) en cas de RAo.

**Méthodes :** AT et AT/ET étaient mesurés sur une cohorte prospective de patients porteurs d'un RAo (Surface aortique (SAo)  $<1,3\text{cm}^2$ ) et comparés à une cohorte de 121 patients avec une échocardiographie normale. Les meilleurs seuils de AT et AT/ET identifiant les RAo sévères étaient recherchés. La relation entre AT, AT/ET et la mortalité totale et cardiovasculaire pendant le suivi était analysée en séparant la cohorte selon les tertiles des paramètres.

**Résultats :** Quatre cent cinquante-six patients porteurs d'une sténose aortique étaient inclus (SAo moyenne  $0,85\pm 0,24\text{ cm}^2$ ). AT et AT/ET étaient significativement plus élevés en cas de RAo par rapport aux patients avec échocardiographie normale ( $105\pm 21\text{ms}$  vs  $66\pm 15\text{ms}$ ) et ( $0,34\pm 0,06$  vs  $0,23\pm 0,06$ ) respectivement. Un seuil de  $\text{AT} > 100\text{ms}$ , discriminait les RAo serrés avec une sensibilité de 73% et une spécificité de 70%. Un seuil de  $\text{AT/ET} > 0,34$ , discriminait les RAo serrés avec une sensibilité de 66% et une spécificité de 69%. Après ajustement sur les variables d'intérêt pronostique, les patients du plus haut tertile de AT ( $>112\text{ms}$ ) ou AT/ET ( $>0,36$ ) avaient un sur-risque significatif de décès toute cause comparé au 1<sup>er</sup> tertile (HR 2.57 [1.68-3.94] et HR 2.06 [1.33-3.18] respectivement). On observait le même sur-risque pour les décès cardiovasculaires (HR 3.33 [1.78-6.21] et HR 2.36 [1.30-4.30] respectivement). AT/ET a montré une meilleure performance que AT pour prédire le pronostic du RAo en termes de mortalité globale et cardiovasculaire.

**Conclusion :** Dans le rétrécissement aortique, les paramètres dynamiques d'éjection aortique et en particulier AT/ET sont fortement corrélés à un sur-risque de décès au cours du suivi. AT/ET devrait être intégré dans l'analyse multiparamétrique échographique des rétrécissements aortiques en pratique courante.

**Mots clés :** Rétrécissement aortique, Temps d'accélération, Echographie, Pronostic

## ABSTRACT

**Background:** Identification of severe aortic stenosis is challenging for improving patient's prognosis. Unless accurate evaluation of aortic stenosis degree is often performed by transthoracic echocardiography, there are some inconsistencies between gradients and aortic valve area. Ejection dynamics parameters are useful in assessing prosthetic valve obstruction but very limited data are available in the setting of native aortic stenosis (AS).

**Objectives:** We sought to evaluate diagnostic performance and compare both the prognostic value of acceleration time (AT) and the ratio of AT to ejection time (AT/ET) in aortic stenosis (AS).

**Methods:** AT and AT/ET were measured in a prospective cohort of patients with aortic stenosis ( $AVA < 1.3 \text{ cm}^2$ ) and compared to a retrospective cohort of 121 patients with normal echocardiography. A receiver operating curve was plotted to determine the best cut-off value to identify severe AS. The relationships between AT/ET, AT, overall and cardiovascular mortality during follow-up were studied.

**Results:** Four hundred and fifty-six patients with AS (mean  $AVA 0.85 \pm 0.24 \text{ cm}^2$ ) were included. AT was higher in patients with aortic stenosis compared with patients with normal echocardiography ( $105 \pm 21 \text{ ms}$  vs  $66 \pm 15 \text{ ms}$ ) as well as ratio AT/ET ( $0.34 \pm 0.06$  vs  $0.23 \pm 0.06$ ). Using a cut-off of 100ms, AT had sensitivity of 73% and specificity of 70% for severe AS; using a cut-off of 0.34, AT/ET had a sensitivity of 66% and specificity of 69% for identifying severe AS. After adjustment on variables of prognostic importance and on AVR as a time-dependent covariate, patients in the third tertile of both AT/ET ( $> 0.36$ ) and AT ( $> 112 \text{ ms}$ ) were at high risk of overall mortality (HR 2.57[1.68-3.94] and HR 2.06[1.33-3.18] respectively) and of cardiovascular mortality (HR 3.33[1.78-6.21] and HR 2.36[1.30-4.30] respectively), compared to patients in the lowest tertiles of AT ( $\leq 96 \text{ ms}$ ) and AT/ET ( $\leq 0.31$ ), while the survival was similar between the first and second tertiles (all P values=NS). However, AT/ET showed better predictive performance than AT in terms of both overall and cardiovascular mortality.

**Conclusion:** Ejection dynamics parameters in AS, and particularly AT/ET, are strongly associated with an excess risk of death during follow-up. AT/ET should be considered in the multi-parametric echocardiographic prognostic assessment of AS in clinical practice.

**Key words:** Aortic stenosis, Acceleration Time, Echocardiography, Outcome

# VALEUR PRONOSTIQUE DU TEMPS D'ACCELERATION AORTIQUE ET DU RAPPORT TEMPS D'ACCELERATION / TEMPS D'EJECTION AORTIQUE DANS LE RETRECISSEMENT AORTIQUE

## Résumé

**Contexte :** L'identification des rétrécissements aortiques (RAo) sévères est un enjeu de taille pour améliorer le pronostic des patients porteurs de cette valvulopathie. Bien que l'évaluation en échocardiographie des sténoses aortiques soit précise, il existe des incohérences entre les gradients transvalvulaires et la surface aortique. Les paramètres dynamiques d'éjection aortique sont utilisés pour l'évaluation des prothèses aortiques mais peu de données concernant leur intérêt sur les valves natives sont disponibles à ce jour.

**Objectifs :** Evaluer la performance diagnostique et comparer l'impact pronostique du temps d'accélération aortique (AT) et du rapport temps d'accélération/temps d'éjection aortique (AT/ET) en cas de RAo.

**Méthodes :** AT et AT/ET étaient mesurés sur une cohorte prospective de patients porteurs d'un RAo (Surface aortique (SAo)  $<1,3\text{cm}^2$ ) et comparés à une cohorte de 121 patients avec une échocardiographie normale. Les meilleurs seuils de AT et AT/ET identifiant les RAo sévères étaient recherchés. La relation entre AT, AT/ET et la mortalité totale et cardiovasculaire pendant le suivi était analysée en séparant la cohorte selon les tertiles des paramètres.

**Résultats :** Quatre cent cinquante-six patients porteurs d'une sténose aortique étaient inclus (SAo moyenne  $0,85\pm 0,24\text{cm}^2$ ). AT et AT/ET étaient significativement plus élevés en cas de RAo par rapport aux patients avec échocardiographie normale ( $105\pm 21\text{ms}$  vs  $66\pm 15\text{ms}$ ) et ( $0,34\pm 0,06$  vs  $0,23\pm 0,06$ ) respectivement. Un seuil de  $AT > 100\text{ms}$ , discriminait les RAo serrés avec une sensibilité de 73% et une spécificité de 70%. Un seuil de  $AT/ET > 0,34$ , discriminait les RAo serrés avec une sensibilité de 66% et une spécificité de 69%. Après ajustement sur les variables d'intérêt pronostique, les patients du plus haut tertile de AT ( $>112\text{ms}$ ) ou AT/ET ( $>0,36$ ) avaient un sur-risque significatif de décès toute cause comparé au 1<sup>er</sup> tertile (HR 2.57 [1.68-3.94] et HR 2.06 [1.33-3.18] respectivement). On observait le même sur-risque pour les décès cardiovasculaires (HR 3.33 [1.78-6.21] et HR 2.36 [1.30-4.30] respectivement). AT/ET a montré une meilleure performance que AT pour prédire le pronostic du RAo en termes de mortalité globale et cardiovasculaire.

**Conclusion :** Dans le rétrécissement aortique, les paramètres dynamiques d'éjection aortique et en particulier AT/ET sont fortement corrélés à un sur-risque de décès au cours du suivi. AT/ET devrait être intégré dans l'analyse multiparamétrique échographique des rétrécissements aortiques en pratique courante.

**Mots clés :** Rétrécissement aortique, Temps d'accélération, Echographie, Pronostic

---

## Abstract

**Background:** Identification of severe aortic stenosis is challenging for improving patient's prognosis. Unless accurate evaluation of aortic stenosis degree is often performed by transthoracic echocardiography, there are some inconsistencies between gradients and aortic valve area. Ejection dynamics parameters are useful in assessing prosthetic valve obstruction but very limited data are available in the setting of native aortic stenosis (AS).

**Objectives:** We sought to evaluate diagnostic performance and compare both the prognostic value of acceleration time (AT) and the ratio of AT to ejection time (AT/ET) in aortic stenosis (AS).

**Methods:** AT and AT/ET were measured in a prospective cohort of patients with aortic stenosis ( $AVA < 1.3\text{cm}^2$ ) and compared to a retrospective cohort of 121 patients with normal echocardiography. A receiver operating curve was plotted to determine the best cut-off value to identify severe AS. The relationships between AT/ET, AT, overall and cardiovascular mortality during follow-up were studied.

**Results:** Four hundred and fifty-six patients with AS (mean AVA  $0.85\pm 0.24\text{cm}^2$ ) were included. AT was higher in patients with aortic stenosis compared with patients with normal echocardiography ( $105\pm 21\text{ms}$  vs  $66\pm 15\text{ms}$ ) as well as ratio AT/ET ( $0,34\pm 0,06$  vs  $0,23\pm 0,06$ ). Using a cut-off of  $100\text{ms}$ , AT had sensitivity of 73% and specificity of 70% for severe AS; using a cut-off of  $0,34$ , AT/ET had a sensitivity of 66% and specificity of 69% for identifying severe AS. After adjustment on variables of prognostic importance and on AVR as a time-dependent covariate, patients in the third tertile of both AT/ET ( $>0,36$ ) and AT ( $>112\text{ms}$ ) were at high risk of overall mortality (HR 2.57[1.68-3.94] and HR 2.06[1.33-3.18] respectively) and of cardiovascular mortality (HR 3.33[1.78-6.21] and HR 2.36[1.30-4.30] respectively), compared to patients in the lowest tertiles of AT ( $\leq 96\text{ms}$ ) and AT/ET ( $\leq 0,31$ ), while the survival was similar between the first and second tertiles (all P values=NS). However, AT/ET showed better predictive performance than AT in terms of both overall and cardiovascular mortality.

**Conclusion:** Ejection dynamics parameters in AS, and particularly AT/ET, are strongly associated with an excess risk of death during follow-up. AT/ET should be considered in the multi-parametric echocardiographic prognostic assessment of AS in clinical practice.

**Keys words:** Aortic stenosis, Acceleration Time, Echocardiography, Outcome