



**HAL**  
open science

# Comment définir le rétrécissement aortique très serré en utilisant la vitesse maximale transaortique ? Une étude pronostique

Quentin Delpierre

## ► To cite this version:

Quentin Delpierre. Comment définir le rétrécissement aortique très serré en utilisant la vitesse maximale transaortique ? Une étude pronostique. Cardiologie et système cardiovasculaire. 2017. dumas-01924746

**HAL Id: dumas-01924746**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01924746v1>**

Submitted on 16 Nov 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.

UNIVERSITÉ PICARDIE JULES VERNE  
FACULTÉ DE MEDECINE D'AMIENS

ANNEE 2017

**COMMENT DEFINIR LE RETRECISSEMENT AORTIQUE TRES SERRE  
EN UTILISANT LA VELOCITE MAXIMALE TRANSAORTIQUE ? UNE  
ETUDE PRONOSTIQUE**

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

Le 28 SEPTEMBRE 2017

Par Quentin Delpierre

Né le 09 août 1989

Président du Jury : Monsieur le Professeur Christophe TRIBOUILLOY

Juges : Monsieur le Professeur Marcel PELTIER

Madame le Docteur Catherine SZYMANSKI

Monsieur le Docteur Yohann BOHBOT

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Christophe TRIBOUILLOY

## Remerciements

A mon président du jury et directeur de thèse, Monsieur le Professeur Christophe TRIBOUILLOY

Professeur des universités-Praticien hospitalier, Chef de service de cardiologie - CHU Amiens

Monsieur Tribouilloy, je suis très honoré de soutenir cette thèse sous votre présidence et je vous remercie de l'avoir accepté.

Merci pour votre bienveillance et votre indispensable aide durant la réalisation de ce travail. Merci également pour votre précieux enseignement, votre disponibilité et votre écoute tout au long de mon internat. Voyez dans ce travail l'expression de toute mon admiration et de tout mon respect. Je suis ravi de pouvoir continuer de travailler avec vous et votre équipe.

Aux membres du jury :

- Monsieur le Professeur Marcel Peltier - Professeur des universités - Praticien hospitalier, Service de cardiologie - CHU Amiens

Je vous remercie de l'intérêt que vous avez porté à mon travail ainsi que de l'honneur que vous me faites en acceptant de le juger. Veuillez accepter toute ma considération et tout mon respect.

- Madame le Docteur Catherine SZYMANSKI - Maître de conférence universitaire - Praticien hospitalier Service de Cardiologie - CHU Amiens

Je te remercie d'avoir accepté de juger ce travail et sache que j'en suis très honoré. Merci pour ta sympathie et ta disponibilité. Trouve ici l'expression de toute ma gratitude.

- Monsieur le Docteur Yohann BOHBOT - CHEF DE CLINIQUE Service de Cardiologie - CHU Amiens

Yohann, je te remercie d'avoir accepté de juger et je t'en suis reconnaissant. Merci pour ta précieuse aide pour ce travail, et ta patience pour répondre à mes différentes questions. Trouve dans ce travail toute mon amitié et mon admiration pour tes compétences.

Merci à tous ceux qui ont fait de mes études et surtout mes 4 années d'internat une succession d'enrichissement personnels et professionnels.

Aux personnes rencontrées à l'hôpital:

Merci à l'ensemble des équipes médicales et paramédicales du CHU de Rythmologie, de Cardiologie, d'USIC, et de St Quentin et plus particulièrement merci au Pr HERMIDA, au Pr LEBORGNE, au Dr TRAULLE, au Dr KUBALA, au Dr HERMIDA, au Dr BUICIUC au Dr MALAQUIN, au Dr MIRODE, au Dr RUSINARU, au Dr JARRY, au Dr FOURNIER au Dr COLPART, au Dr HAMID, au Dr AFIFI, au Dr SOREL et au Dr HOUBE pour vos conseils, votre enseignement et votre passion du métier.

Merci à l'ensemble de l'équipe médicale et paramédicale de réanimation médicale: au Pr MAIZEL, au Dr LOAY, au Dr SOUPISON, au Dr DECAGNY et au Dr TITECA, vous m'avez fait découvrir un autre univers du métier, pour permettre une prise en charge plus globale des patients.

A mes co-internes aînés :

A Yohann, notre statisticien référent en cardiologie, merci pour ton aide sans limite. Ta patience n'a d'égal que ta générosité. Un véritable exemple à mes yeux! Pas de pause café sans toi, impressionnant derrière les fourneaux, merci pour tes recettes de pâtes au gorgonzola ou pesto poulet qui m'ont permis de garder des forces durant ces soirées stat.

A Khalil tu m'as mis le pied à l'étrier en échographie, toujours présent pour m'aider quand j'avais un souci, avec toi pas un seul « mystère ou suspense » pour l'échographie, l'USIC un vrai régal, et des conseils en mécanique toujours bienveillant. Sans nul doute l'un des meilleurs pilotes en sonde d'échographie de la région.

A Vincent, ou « le patron », jamais sa langue dans sa poche, le seul berckois fervent supporter de l'OM, sûrement ton goût pour l'excellence ! On se retrouve dès que possible sur le terrain.

A Beyls, pour ton amour de la réanimation, nos partis de squash, tes recommandations d'articles, ton levosimendan ou LE lactate

Au groupe « gant bleu », Vincent, Alexandre, Yohann et Khalil la crème de la cardiologie Picarde.

A la dream team de la promo 2013, Cédric mon alter-cardio, on s'est lancé ensemble dans cette aventure, de St Quentin à la réanimation médicale en passant par le stress de l'inter CHU, on a partagé nos doutes et nos moments de gloire (les VVC, les cathéters radiaux, l'IOT, SEES) et surtout une amitié qui, je l'espère, n'en est qu'à ses débuts.

A Fabian, le néo PAPA, je crois qu'on ne m'a jamais autant confondu avec quelqu'un à l'hôpital!

A Manel, tu as su me supporter au labo d'écho ! Ui ui !

A Khadija, notre porte parole, QLF, c'est vrai ou pas ? Pas assez de semestre pour en faire un ensemble. Il nous reste encore un SIRC pour savourer un repas au Sport du Touquet, ton restaurant préféré et chanter du PNL... vivement !

A tous mes co-internes de cardiologie, à Ariane, Gagan, Charles, Floriane, Justine, Fanny, Audrey, Valentin, Fatima, Souad, Pierre, Marion qui font de l'internat de cardiologie d'Amiens un des plus stylé de France !

A Clément, Alexis, Ophélie de réa méd : un semestre des plus enrichissants à tous les niveaux, qui m'a notamment appris que le G30% ça colle.

A mes proches :

A mes parents : Maman, merci pour ton amour inconditionnel, ton dévouement et ta patience. Papa, merci pour cette passion du métier que tu as fini par m'inculquer, pour ton écoute quand je débrieife avec toi mes gardes, avec le stress qui en découle parfois, et merci également pour ta participation à ce travail.

A mes grands parents : Bon Papa, Bonne Maman, Grany, merci pour votre gentillesse, votre amour et toute les petites choses que vous avez pu m'apprendre et que je garderai tout au long de ma vie. Merci à Papily, parti bien trop tôt mais qui, je sais, serai fier de moi aujourd'hui.

A mes frères et sœurs : Julie, Amaury, Théo, mes frères et sœur adorés, on ne peut pas espérer mieux. Merci pour ce que vous êtes, vivement les prochaines réunions de famille qui sont, à mon gout, encore trop rare, pour refaire le monde, jouer au coté-match à la civette et se décrasser avec un petit jogging matinal.

A Alexia, et les quelques années où l'on aura travaillé ensemble en tant qu'interne. Toujours prêt à faire une petite échographie pour tes patients. Tu m'as motivé dès le début de mes études en médecine, m'a conseillé pour le travail. Tu as su me donner cette rigueur, cette motivation qui ont contribué à ma réussite. Merci.

A mes beaux frères et sœurs, Matthieu, Hélène, Florent et Marine, merci de votre indulgence à mon égard et de la pierre que vous apportez à l'édifice familial, vous nous enrichissez tous, chacun à votre manière !

A Sylvie, Philippe, ou « belle maman et beau papa » merci pour votre générosité, votre amour de la vie, de la famille, ainsi que votre simplicité. D'aucuns se plaignent de leurs beaux parents; peut être n'ont-ils pas ma chance. Condette est devenu ma seconde maison dans laquelle je me sens on ne peut mieux et ça c'est grâce à vous! A Nathan « elbof » prodigue, et Mamigo qui trouve toujours le moyen de me faire du linge. Merci à vous tous de faire partie de ma vie. Sans oublier Milow.

Aux potes: Alexandre, à nos 16 ans d'amitiés, de la sixième à maintenant, en passant par notre collocation et nos résultats de P1, pour tous nos excellents moments jusqu'à ces dernières vagues prises à Biarritz

A Charles, Alexis, Antoine, Maxence, Thibault, Clément, Laurent, vous m'avez construit et porté vers le haut depuis toutes ces années. On s'enrichit des autres et surtout de vous !

A « Amiens c'est mieux que rien », Vanysh, JB, Noémie, Marc, Eloïse, Constance : repas, apéro, GOT, ducasse, Catane, chasse ou course à pied, je peux dire sans honte que vous m'avez fait aimer mon internat et cette ville d'Amiens!

A Maylis et Elliot, merci pour ce semestre bordelais, entre surf, petit week-end entre amis, une belle rencontre qui comme le vin se bonifie de jour en jour !

Et enfin à Eva ou « TCHOUP TCHOUP », (#dernièreposition#impactfactor#laplusimportante#onestpaslàpoursouffrirpendantunethèse#amour#coeur-coeur) pour ces 5 années déjà passées ensemble. Pour tout ce que tu m'apportes au quotidien. Pour ton franc parlé, ton humour, ton souci du détail, pour tes petits plats absolument géniaux, pour ta générosité, « ta patience »...parfois, et ta curiosité. Pour tout ce que tu m'as fait découvrir : les sushis, la danse, les chiens, les reportages animaliers, Flunch, la serre d'Hesdigneul. Pour tout ce qu'on a découvert ensemble : Amiens, Bordeaux, la Thaïlande, la plongée, les concours, l'internat, la vie d'adulte, la vie en couple, la vie tout court... Pour tout ce qu'il nous reste encore à découvrir ensemble.

Merci.

## LISTE DES ABBREVIATIONS

FA	Fibrillation atriale
FDRCV	Facteurs de risque cardio vasculaire
FEVG	Fraction d'éjection ventriculaire gauche
HR	Hazard ratio
HTA	Hypertension artérielle
HVG	Hypertrophie ventriculaire gauche
IC	Intervalle de confiance
ITV	Intégrale temps vitesse
MVG	Masse du ventricule gauche
NYHA	New York heart association
PAPs	Pression artérielle pulmonaire systolique
PRVG	Pressions de remplissage ventriculaire gauche
RA	Rétrécissement aortique
RATS	Rétrécissement aortique très serré
RVA	Remplacement valvulaire aortique
SAo	Surface valvulaire aortique
TM	Temps mouvement
VES	Volume d'éjection systolique
Vmax	Vélocité maximale transaortique

## Sommaire

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES .....	8
INTRODUCTION.....	11
METHODES .....	12
Population.....	12
Echocardiographie.....	13
Suivi .....	15
Analyses statistiques.....	15
RESULTATS .....	17
Caractéristiques de la population.....	17
Association entre la Vmax et la survie dans la population globale .....	22
A) Analyse en quatre groupes.....	22
B) Analyse en deux groupes.....	25
C) Fonction Spline Vmax-risque de mortalité.....	27
D) Analyse de sous-groupe.....	28
Association entre la Vmax et la survie chez les patients asymptomatiques ou pauci symptomatiques .....	29
A) Analyse en quatre groupes.....	29
B) Analyse en deux groupes.....	32
C) Analyse des patients asymptomatiques.....	33
DISCUSSION.....	34
Limites .....	37
CONCLUSION ET IMPLICATIONS CLINIQUES.....	38
BIBLIOGRAPHIE .....	39
ANNEXES .....	42
Annexe 1 : Indications chirurgicales dans le rétrécissement aortique ESC 2017.....	42
Annexe 2 : Index de comorbidité de Charlson .....	43
RESUME.....	44
ABSTRACT .....	45



## LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

### TABLEAUX

**Tableau 1:** Données démographiques, cliniques et échocardiographiques de la population globale avec RA serré selon la Vmax (Vmax 4-4.49 m/s, Vmax 4.5-4.99 m/s, Vmax 5-5.49 m/s et Vmax  $\geq$  5.5 m/s).

**Tableau 2 :** Données démographiques, cliniques et échocardiographiques des patients asymptomatiques et pauci symptomatiques avec RA serré selon la Vmax (Vmax 4-4.49 m/s, Vmax 4.5-4.99 m/s, Vmax 5-5.49 m/s et Vmax  $\geq$  5.5 m/s).

**Tableau 3 :** Données démographiques, cliniques et échocardiographiques des patients asymptomatiques et pauci symptomatiques avec RA serré selon 2 groupes de Vmax (<5 m/s et  $\geq$  5 m/s).

**Tableau 4:** Risque relatif d'événement (mortalité toutes causes) durant le suivi de la population globale avec RA serré selon la Vmax (Vmax 4-4.49 m/s, Vmax 4.5-4.99 m/s, Vmax 5-5.49 m/s et Vmax  $\geq$  5.5 m/s).

**Tableau 5:** Risque relatif d'événement (mortalité toutes causes) durant le suivi de la population globale avec RA serré selon la Vmax (< 5 m/s et  $\geq$  5 m/s).

**Tableau 6:** Risque relatif d'événement (mortalité toutes causes) durant le suivi des patients asymptomatiques ou pauci symptomatiques avec RA serré selon la Vmax (Vmax 4-4.49 m/s, Vmax 4.5-4.99 m/s, Vmax 5-5.49 m/s et Vmax  $\geq$  5.5 m/s).

**Tableau 7:** Risque relatif d'événement (mortalité toutes causes) durant le suivi des patients asymptomatiques et pauci symptomatiques avec RA serré selon la Vmax (<5m/s et  $\geq$  5m/s).

## FIGURES

**Figure 1: A.** Courbe de survie à 6 ans de Kaplan-Meier des patients avec RA serré selon la Vmax (Vmax 4-4.49 m/s, Vmax 4.5-4.99 m/s, Vmax 5-5.49 m/s et Vmax  $\geq$  5.5 m/s).

**B.** Courbe de survie à 6 ans des patients avec un RA serré selon la Vmax (Vmax 4-4.49 m/s, Vmax 4.5-4.99 m/s, Vmax 5-5.49 m/s et Vmax  $\geq$  5.5 m/s) ajustée sur l'âge, le sexe, la surface corporelle, l'HTA, le stade NYHA, la présence ou non d'une cardiopathie ischémique, une histoire de fibrillation atriale, l'index de comorbidité de Charlson et la FEVG.

**Figure 2: A.** Courbe de survie à 6 ans de Kaplan-Meier des patients avec un RA serré selon la Vmax (Vmax  $<$  5 m/s and Vmax  $\geq$  5 m/s).

**B.** Courbe de survie à 6 ans des patients avec une RA serré selon la Vmax (Vmax  $<$  5 m/s and Vmax  $\geq$  5 m/s) ajustée sur l'âge, le sexe, la surface corporelle, l'HTA, le stade NYHA, la présence ou non d'une cardiopathie ischémique, une histoire de fibrillation atriale, l'index de comorbidité de Charlson et la FEVG.

**Figure 3:** Relation entre la Vmax et le risque de mortalité durant le suivi.

Hazard ratio (ligne pleine) et l'intervalle de confiance à 95% (ligne pointillées) ont été estimés grâce au model de Cox avec une Vmax représentée par une fonction Spline et ajustée à l'âge, le sexe, la surface corporelle, l'HTA, le stade NYHA, la présence ou non d'une cardiopathie ischémique, une histoire de fibrillation atriale, l'index de comorbidité de Charlson et la FEVG.

**Figure 4:** Hazard ratio avec un intervalle de confiance à 95% pour le risque de mortalité toutes causes associé à une  $V_{max} \geq 5$  m/s dans différents sous-groupes de patients avec un RA serré.

**Figure 5 : A.** Courbes de survie à 5ans de Kaplan-Meier des patients asymptomatiques ou pauci symptomatiques avec un RA serré selon la  $V_{max}$  ( $V_{max}$  4-4.49 m/s,  $V_{max}$  4.5-4.99 m/s,  $V_{max}$  5-5.49 m/s et  $V_{max} \geq 5.5$  m/s).

**B.** Courbe de survie à 5 ans des patients asymptomatiques ou pauci symptomatiques avec un RA serré selon la  $V_{max}$  ( $V_{max}$  4-4.49 m/s,  $V_{max}$  4.5-4.99 m/s,  $V_{max}$  5-5.49 m/s et  $V_{max} \geq 5.5$  m/s) ajustée à l'âge, le sexe, la surface corporelle, l'HTA, le stade NYHA, la présence ou non d'une cardiopathie ischémique, une histoire de fibrillation atriale, l'index de comorbidité de Charlson et la FEVG.

**Figure 6: A.** Courbe de survie à 5 ans de Kaplan-Meier des patients asymptomatiques ou pauci symptomatiques avec un RA serré selon la  $V_{max}$  ( $V_{max} < 5$  m/s and  $V_{max} \geq 5$  m/s).

**B.** Courbe de survie à 5 ans des patients asymptomatiques ou pauci symptomatiques avec un RA serré selon la  $V_{max}$  ( $V_{max} < 5$  m/s and  $V_{max} \geq 5$  m/s) ajustée à l'âge, le sexe, la surface corporelle, l'HTA, le stade NYHA, la présence ou non d'une cardiopathie ischémique, une histoire de fibrillation atriale, l'index de comorbidité de Charlson et la FEVG.

## INTRODUCTION

Le rétrécissement aortique (RA) est la pathologie valvulaire la plus fréquente dans les pays développés avec une prévalence atteignant jusqu'à 15% des patients de plus de 75ans [1] et représente un véritable problème de santé publique du fait du vieillissement de la population. Un RA serré est défini à l'échocardiographie par une surface valvulaire aortique  $< 1 \text{ cm}^2$  ou  $< 0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$  de surface corporelle, une vélocité maximale transaortique ( $V_{\text{max}}$ )  $> 4\text{m/s}$  et un gradient moyen transaortique (GM)  $> 40\text{mmHg}$ . Les symptômes classiques du RA serré (dyspnée d'effort, angor ou syncope d'effort) apparaissent à un stade avancé de la maladie après une longue période asymptomatique et leur apparition marque un véritable tournant évolutif avec une nette diminution de l'espérance de vie [2]. La prise en charge des patients porteurs d'un RA serré symptomatique est bien codifiée et le seul traitement curatif est le remplacement valvulaire aortique (RVA) par voie chirurgicale ou percutanée permettant une amélioration fonctionnelle et pronostique spectaculaire. Cependant, la prise en charge des patients asymptomatiques porteurs d'un RA serré reste débattue. Une surveillance rapprochée est adoptée pour la majorité des patients asymptomatiques puisque le risque opératoire reste plus important que le risque de mort subite en lien avec le RA [3]. Néanmoins, certains patients asymptomatiques porteurs d'un RA serré peuvent bénéficier d'une chirurgie précoce [4-5]. En effet, une étude [4] a rapporté que les patients asymptomatiques avec un RA « très serré » ont un très haut risque de survenue d'événement (RVA et décès).

Les recommandations actuelles [6-7] considèrent qu'un RVA est raisonnable chez les patients asymptomatiques avec un rétrécissement aortique « très serré » (RATS) lorsque le risque opératoire est bas (recommandation de classe IIa). Cependant, la définition du RATS reste controversée. En effet, les recommandations américaines

définissent le RATS par une  $V_{max} > 5\text{m/s}$ , alors que les recommandations européennes rapportent un seuil  $> 5,5\text{ m/s}$ . En conséquence, la prise en charge des patients asymptomatiques avec une  $V_{max}$  entre 5 et 5,5 m/s, qui représente selon notre expérience 22% des patients porteurs d'un RA serré avec une fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) préservée [8], reste débattue et nécessite une clarification. De plus, il est essentiel de déterminer un seuil de  $V_{max}$  associé à une augmentation de la mortalité.

Notre étude a inclus des patients chez qui le diagnostic de RA a été porté dans les laboratoires d'échographie de deux centres hospitaliers universitaires (Amiens et Lille). L'étude a deux objectifs principaux : (i) d'évaluer la relation entre la  $V_{max}$  et la mortalité toutes causes dans une large cohorte de patient porteur d'un RA serré à fraction d'éjection préservée, et (ii) de tester les seuils de  $V_{max}$  des recommandations Américaines et Européennes (5 m/s et 5,5 m/s) pour déterminer le meilleur en terme de prédiction de la mortalité chez les patients asymptomatiques ou pauci symptomatiques.

## **METHODES**

### **Population**

Entre 2000 et 2015, les patients de plus de 18 ans avec une FEVG  $\geq 50\%$ , chez qui le diagnostic de RA (calcifications de la valve aortique responsables d'une restriction systolique des sigmoïdes aortiques avec une surface valvulaire aortique  $< 2\text{ cm}^2$ ) a été porté, ont été identifiés et inclus de façon prospective dans une base de donnée informatique. Les critères d'exclusions étaient: (i) les patients avec une insuffisance aortique et/ou mitrale supérieure à modérée; (ii) les patients porteurs de prothèses

valvulaires, d'une cardiopathie congénitale (sauf bicuspidie), d'une sténose aortique sous valvulaire ou sus valvulaire ou d'une obstruction intra ventriculaire gauche dynamique et enfin (iii) les patients ayant refusé de participer à l'étude. Notre étude se concentre ainsi sur 1140 patients avec un RA serré (défini par une surface valvulaire aortique (SAo)  $\leq 1 \text{ cm}^2$  et/ou SAo indexé à la surface corporelle  $\leq 0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ , et une  $V_{\text{max}} \geq 4 \text{ m/s}$ ).

Les patients ont été rétrospectivement divisés en quatre groupes selon leur  $V_{\text{max}}$ : le groupe 1 correspond aux patients avec une  $V_{\text{max}}$  entre 4 m/s et 4,49 m/s, le groupe 2 - aux patients avec une  $V_{\text{max}}$  entre 4,5 m/s et 4,99m/s, le groupe 3 - aux patients avec une  $V_{\text{max}}$  entre 5 m/s et 5,49 m/s et le groupe 4 – aux patients avec une  $V_{\text{max}}$  supérieure ou égale à 5,5m/s. Nous avons par la suite conduit une analyse en sous-groupe notamment pour les patients asymptomatiques ou pauci symptomatiques (n=558). Les symptômes étaient recherchés par les cardiologues des patients. Les patients avec des douleurs thoraciques atypiques et les patients âgés, dont la dyspnée n'a pu être clairement identifiée en rapport avec le RA, ont été considérés comme pauci symptomatique. Nous avons calculé l'index de comorbidité de Charlson pour chaque patient en additionnant l'ensemble des comorbidités individuelles [9] (Annexe 1 présentant les détails du score). L'étude a été approuvée par un comité d'éthique indépendant et a été conduite conformément aux bonnes pratiques actuelles et à la déclaration révisée d'Helsinki.

## **Echocardiographie**

Tous les patients ont bénéficié d'une échocardiographie-doppler complète, utilisant un système d'ultra-son standard et conforme. Le diamètre de la chambre de chasse du ventricule gauche a été mesuré en coupe parasternale grand axe en zoomant sur la

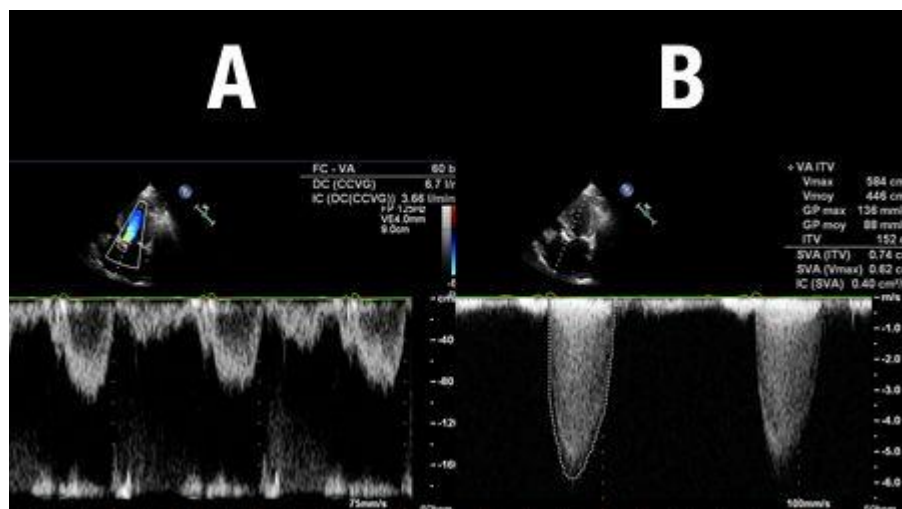
valve aortique. L'intégrale temps vitesse (ITV) sous aortique a été mesuré en coupe apicale cinq cavités. L'ITV aortique et la Vmax ont systématiquement été enregistré en doppler continu dans différentes incidences (apicale cinq cavités, parasternale droite, supra sternale ou sous xyphoïdienne) et nous retenons la coupe permettant d'obtenir la valeur la plus élevée pour déterminer la Vmax. Ainsi, trois mesures consécutives ont été moyennées chez des patients en rythme sinusal et cinq mesures pour des patients en fibrillation atriale. Un alignement parfait avec le flux aortique préalablement orienté par le doppler couleur permettait d'obtenir un doppler pulsé et continu de bonne qualité. Les gradients de pression ont été calculés en utilisant l'équation simplifiée de Bernoulli [10] :

$$\text{Gradient moyen} = 4 \times V_{\text{max}}^2$$

La SAo a été calculée par l'équation de continuité [11], qui traduit simplement la conservation de la masse au sein d'un écoulement :

$$SV_{\text{aortique}} \times ITV_{\text{aortique}} = SV_{\text{sous aortique}} \times ITV_{\text{sous aortique}}$$

$$\Rightarrow SV_{\text{aortique}} = SV_{\text{sous aortique}} \times ITV_{\text{sous aortique}} / ITV_{\text{aortique}}$$



Les dimensions du ventricule gauche (VG) ont été obtenues en coupe parasternale grand axe soit en mode 2D, soit en mode temps mouvement (TM), en télédiastole et en télésystole. La FEVG a été calculée par la méthode Simpson biplan. La masse du ventricule gauche (MVG) a été estimée par une équation linéaire indexée à la surface corporelle [12].

Le volume de l'oreillette gauche a été mesuré en télésystole en utilisant la méthode Simpson biplan et indexé à la surface corporelle. Enfin, la pression artérielle pulmonaire systolique (PAPS) a été calculée par l'équation simplifiée de Bernoulli, en utilisant la vitesse maximale du flux d'insuffisance tricuspide.

## Suivi

Le suivi médian était de 38,0 [19-36] mois. Les patients ont été essentiellement suivis par des consultations standards et des échocardiographies au sein des deux centres hospitaliers de références. Certains patients ont été suivis dans des centres hospitaliers publics ou en clinique privé par des cardiologues travaillant en collaboration avec les deux centres. Tous les survivants (n=838) ont eu un minimum de suivi de deux ans, et 761 (91%) de ces patients ont été suivi jusqu'à la fin de l'étude. Les événements ont été recueillis par simple interrogatoire et/ou par des lettres de suivi et/ou des appels téléphoniques du praticien aux patients ou à leurs proches si nécessaire. Le critère de jugement principal de l'étude était la mortalité toutes causes.

## Analyses statistiques

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



et pourcentage. La population étudiée a été divisée en quatre groupes distincts selon la  $V_{max}$  : 4-4.49m/s (groupe de référence), 4.5-4.99m/s, 5-5.49m/s et  $\geq 5.5$ m/s. D'autres analyses ont été réalisées en scindant la population en deux groupes :  $V_{max} < 5$  m/s et  $V_{max} \geq 5$  m/s. Les relations entre les variables continues et les quatre groupes ont été calculées en utilisant le test ANOVA (pour les variables à distribution normale) ou le test de Kruskal-Wallis (pour les variables à distribution non normale). Le test du  $\chi^2$  était utilisé pour analyser la relation entre les quatre groupes et les variables ordinales. La significativité entre le groupe de référence ( $V_{max}$  4-4.49m/s) et les autres groupes était recherchée s'il y avait une différence significative globale. Les différences individuelles étaient recherchées en utilisant le test de Mann Whitney U (avec correction de Bonferroni pour les comparaisons multiples) pour les variables à distribution non normale et le test de Tukey pour les variables à distribution normale. La  $V_{max}$  était utilisée comme la variable dépendante. Une valeur de  $p < 0,05$  était considérée comme statistiquement significative.

Nous avons également réalisé des analyses en sous-groupes (stratifiés par l'âge, le sexe, la présence ou l'absence d'une cardiopathie ischémique, d'une fibrillation atriale ou d'une HTA (HTA), le stade de la New York Heart Association (NYHA), et la surface corporelle afin de tester l'homogénéité de l'impact pronostique d'une  $V_{max} \geq 5$ m/s sur la mortalité totale. Nous avons estimé l'effet d'une  $V_{max} \geq 5$ m/s sur le risque de survenue d'événement dans chaque sous-groupe en utilisant un modèle de Cox univarié, puis nous avons testé les interactions de premier ordre dans chaque sous-groupe.

Les taux d'événements  $\pm$  erreur standard ont été estimés par des courbes de survie de Kaplan-Meier et comparés par le test log-Rank. La survenue d'événement a également été analysée en utilisant des modèles de Cox univariés et multivariés avec la  $V_{max}$

comme variable ordinale indépendante. Les Hazard ratios (HR) avec intervalle de confiance (IC) à 95% ont été calculés pour la mortalité toutes causes. Nous n'avons pas utilisé de technique de construction de modèles et avons utilisé dans nos modèles des covariables considérées comme ayant classiquement un impact pronostique potentiel sur des modèles épidémiologiques [13]. Ces covariables étaient l'âge, le sexe, la surface corporelle, l'HTA, le stade NYHA, la présence d'une cardiopathie ischémique, la fibrillation atriale, l'index de comorbidité de Charlson et la FEVG (modèle 1). Le RVA a été ajoutée, au premier modèle, dans un deuxième modèle et traitée comme une variable dépendante du temps (modèle 2). Une fonction Spline avec pénalité (P-splines) a été utilisée pour illustrer l'association entre la Vmax en tant que variable continue et le risque de mortalité.

## RESULTATS

### Caractéristiques de la population

La population étudiée comportait 1140 patients (52% d'hommes, âge moyen de 74 ans) (*Tableau 1 : Données démographiques, cliniques et échocardiographiques de la population globale avec RA serré selon la Vmax (Vmax 4-4.49 m/s, Vmax 4.5-4.99 m/s, Vmax 5-5.49 m/s et Vmax  $\geq$  5.5 m/s)*). 460 patients avaient une Vmax entre 4 et 4.49m/s (40%), 328 avaient une Vmax entre 4.5 et 4.99m/s (29%), 220 avaient une Vmax entre 5 et 5.49m/s (19%), et 132 patients avaient une Vmax  $\geq$  5.5 m/s (12%). Il n'y avait pas de différence significative entre les différents groupes en termes d'âge, de sexe, de surface corporelle, d'hémoglobine, de taux de créatinine, d'HTA, de diabète, de cardiopathie ischémique, de fibrillation atriale ou de comorbidités.

En ce qui concerne les paramètres échocardiographiques, (Tableau 1) la SAo ( $p < 0,001$ ) et la SAo indexée ( $p < 0,001$ ) diminuaient avec l'augmentation de la Vmax

alors que le gradient moyen transaortique augmentait ( $p < 0,001$ ). Le volume d'éjection systolique indexé ( $p < 0,001$ ), la FEVG ( $p < 0,001$ ) et la MVG indexée ( $p < 0,001$ ) étaient plus élevés dans les groupes  $V_{max}$  5-5.49 m/s et  $V_{max} \geq 5.5$  m/s comparativement au groupe de référence. En comparaison au groupe  $V_{max}$  5-5.5m/s, les patients du groupe  $V_{max} \geq 5.5$ m/s avaient des SAo et SAo indexées plus petites ( $p < 0,001$  pour les deux), des gradients moyen transaortique ( $p < 0,001$ ) et des masse ventriculaires gauches indexées ( $p = 0.006$ ) plus importants. Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes concernant les autres paramètres échocardiographiques.

834 (73%) patients ont bénéficié d'un RVA (dont 99 TAVI), et 189 d'entre eux (24%) ont eu par la même occasion au moins un pontage aorto-coronarien. Durant le suivi, on a enregistré 302 décès (26%). Parmi les 332 patients avec une  $V_{max} \geq 5$ m/s, 60 patients (18%) avaient un bas débit (volume d'éjection systolique  $< 35$ ml/m<sup>2</sup>) et 29 d'entre eux (48%) sont décédés.

Les critères cliniques et échocardiographiques des patients asymptomatiques et pauci symptomatiques ( $n = 558$ ) sont représentés dans les tableaux 2 et 3 (*Tableau 2:*

*Données démographiques, cliniques et échocardiographiques des patients*

*asymptomatiques et pauci symptomatiques avec RA serré selon 4 groupes de  $V_{max}$*

*( $V_{max}$  4-4.49 m/s,  $V_{max}$  4.5-4.99 m/s,  $V_{max}$  5-5.49 m/s et  $V_{max} \geq 5.5$  m/s) et selon 2*

*groupes de  $V_{max}$  ( $< 5$  m/s et  $\geq 5$  m/s) pour le tableau 3).*

**Tableau 1:** Données démographiques, cliniques et échocardiographiques de la population globale avec RAC serré selon la Vmax (Vmax 4-4.49 m/s, Vmax 4/5-4.99 m/s, Vmax 5-5.49 m/s et Vmax ≥5.5 m/s)

Variable					Valeur p
	Vmax 4-4.49 m/s (n=460)	Vmax 4.5-4.99 m/s (n=328)	Vmax 5-5.49 m/s (n=220)	Vmax≥5.5 m/s (n=132)	
<b>Données démographiques et symptômes</b>					
Age (années)	75 ± 11	74 ± 11	74 ± 12	74 ± 12	0.538
Homme, sexe (% , n)	231 (51.2%)	188 (57.7%)	109 (49.8%)	64 (48.9%)	0.162
Surface corporelle (SC) (m <sup>2</sup> )	1.88 ± 0.2	1.89 ± 0.2	1.87 ± 0.2	1.87 ± 0.2	0.464
Hémoglobine (g/dl) ‡	12.8 ± 2.4	12.8 ± 1.9	12.9 ± 1.8	12.7 ± 1.8	0.746
Créatinine ((μmol/l) §	100 ± 58	103 ± 60	103 ± 62	102 ± 46	0.873
NYHA (% , n)					
1-2	353 (76.7%)	237 (72.3%)	162 (73.6%)	103 (78%)	0.404
3-4	107 (23.3%)	91 (27.7%)	58 (26.4%)	29 (22%)	
<b>ATCD médicaux et FDRCV</b>					
Hypertension (% ,n)	338 (73.5%)	245 (74.7%)	153 (69.5%)	90 (68.2%)	0.361
Diabète type 2 (% ,n)	132 (28.7%)	93 (28.4%)	62 (28.2%)	24 (18.2%)	0.100
Maladie coronarienne(% , n)	241 (52.4%)	174 (53%)	110 (50%)	61 (46.2%)	0.545
Atcd de fibrillation atriale (% , n)	120 (26.1%)	93 (28.4%)	64 (29.1%)	27 (20.5%)	0.281
Index de comorbidités de Charlson	2 ± 1.9	1.9 ± 1.8	1.8 ± 1.6	1.8 ± 1.6	0.383
<b>Paramètres échocardiographiques</b>					
<b>Valve aortique</b>					
Surface valvulaire aortique (cm <sup>2</sup> )	0.75 (0.62-0.86)	0.72 (0.6-0.83)	0.65 (0.54-0.75) †	0.57 (0.50-0.68) †	<0.001
Surface valvulaire aortique indexée à la SC (cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> )	0.40 (0.34-0.42)	0.37 (0.32-0.44) *	0.36 (0.30-0.40) †	0.31 (0.28-0.36) †	<0.001
Vélocité maximale trans aortique (m/s)	4.2 (4.1-4.3)	4.6 (4.5-4.8) †	5.2 (5-5.3) †	5.7 (5.6-6) †	<0.001
Gradient moyen trans aortique (mmHg)	45 (42-48)	54 (50-58) †	67.5 (62-70) †	82 (77-90) †	<0.001
Volume d'éjection systolique (ml/m <sup>2</sup> )	40 (34-46)	44 (37-51) †	43 (38-52) †	45 (38-52) †	<0.001
<b>Fonction du ventricule gauche</b>					
Diamètre télédiastolique (mm)	49 (44-54)	49 (45-53)	50 (45-54)	50 (46-54)	0.777
Diamètre télésystolique (mm)	30 (26-35)	31 (26-35)	30 (25-35)	30 (27-34)	0.967
Fraction d'éjection (%)	63 (58-68)	64 (59-70)	65 (60-70) †	66 (60-71) †	<0.001
Masse VG indexée (g/m <sup>2</sup> )	123 (101-147)	131 (108-156)	138 (117-164) †	148 (121-176) †	<0.001
Volume de l'oreillette gauche indexé (ml/m <sup>2</sup> )	40 (30-52)	41 (32-52)	41 (32-51)	41 (33-53)	0.709
PAPs (mmHg)	33 (28-40)	33 (23-40)	34 (28-40)	34 (28-42)	0.858

†p<0.001, Chaque groupe comparé au groupe Vmax 4-4.49 m/s

\*p<0.05, Chaque groupe comparé au groupe Vmax 4-4.49 m/s

**Tableau 2:** Données démographiques cliniques et échocardiographiques des patients asymptomatiques ou pauci symptomatiques avec RAC serré et FEVG conservée selon 4 groupes de Vmax (Vmax 4-4.49 m/s, Vmax 4.5-4.99 m/s, Vmax 5-5.49 m/s et Vmax  $\geq$  5.5 m/s)

Variable	Tous les patients (n=558)	Vmax				p valeurs
		Vmax 4-4.5 m/s (n=229)	Vmax 4.5-5m/s (n=160)	Vmax 5-5.5 m/s (n=104)	Vmax $\geq$ 5.5 m/s (n=65)	
<b>Données démographiques et symptômes</b>						
Age (years)	73 $\pm$ 12	74 $\pm$ 11	73 $\pm$ 12	72 $\pm$ 12	72 $\pm$ 12	0.081
Homme, sexe (% . n)	298 (53.8%)	103 (46%)	99 (62.3 %)	51 (58.7%)	34 (52.3%)	0.011
Surface corporelle (m <sup>2</sup> )	1.9 $\pm$ 0.2	1.9 $\pm$ 0.2	1.9 $\pm$ 0.2	1.9 $\pm$ 0.2	1.8 $\pm$ 0.2	0.647
NYHA (% . n)						
1	225 (40.3%)	105 (45.9%)	61 (38.1%)	38 (36.5%)	21 (32.3%)	0.134
2	333 (59.7%)	124 (54.1%)	99 (61.9%)	66 (63.5%)	44 (67.7%)	
<b>Antécédent médicaux et FDRCV</b>						
Hypertension (% .n)	392 (70.3%)	166 (72.5%)	116 (67.5%)	71 (68.3%)	39 (60%)	0.221
Diabète type 2(% .n)	1511 (27.1%)	63 (27.5%)	45 (28.1%)	31 (29.8%)	12 (18.5%)	0.400
Cardiopathie ischémique (% . n)	249 (44.6%)	96 (41.9%)	75 (46.9%)	49 (47.1%)	29 (44.6%)	0.737
Histoire de FA (% . n)	139 (24.9%)	60 (26.2%)	41 (25.6%)	29 (27.9%)	9 (13.8%)	0.172
Index de comorbidités de Charlson	1.8 $\pm$ 1.9	1.8 $\pm$ 2	1.8 $\pm$ 1.8	2 $\pm$ 1.8	1.6 $\pm$ 1.6	0.507
<b>Paramètres échocardiographiques</b>						
<b>Valve aortique</b>						
Surface valvulaire aortique (cm <sup>2</sup> )	0.70 [0.59-0.80]	0.75 [0.61-0.84]	0.72 [0.61-0.82]	0.68 [0.58-0.79]	0.60 [0.50-0.68]	<0.001
Sao indexé à la surface corporelle (cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> )	0.37 [0.32-0.43]	0.40 [0.33-0.46]	0.37 [0.32-0.44]	0.37 [0.31-0.41]	0.32 [0.27-0.35]	<0.001
Vmax (m/s)	4.6 [4.2-5]	4.2 [4.1-4.3]	4.6 [4.5-4.8]	5.1 [5-5.2]	5.7 [5.6-6]	<0.001
Gradient moyen transaortique (mmHg)	53 [46-54]	45 [42-48]	54 [51-58]	66 [62-70]	83 [76-92]	<0.001
Volume d'éjection systolique (VES) (ml)	79 [66-91]	75 [62-87]	80 [68-93]	83 [69-99]	80 [66-97]	<0.001
VES indexé à la surface corporelle (ml/m <sup>2</sup> )	42 [36-49]	41 [35-46]	43 [38-50]	44 [38-51]	44 [36-52]	0.002
<b>Fonction ventricule gauche</b>						
Diamètre télédiastolique VG (mm)	49 [45-54]	49 [45-53]	50 [44-54]	50 [45-54]	50 [46-55]	0.078
Diamètre télésystolique VG (mm)	30 [26-35]	30 [26-34]	31 [26-35]	30 [25-35]	31 [28-34]	0.538
Faction d'éjection (%)	65 [60-70]	65 [59-69]	63 [59-70]	65 [60-70]	66 [62-72]	0.015
MVG indexée à la surface corporelle (g/m <sup>2</sup> )	128 [105-154]	116 [97-140]	127 [104-153]	138 [120-166]	155 [115-178]	<0.001
Volume télédiastolique VG (mL)	114 [85-154]	111 [86-145]	115 [85-146]	112 [81-156]	135 [101-174]	0.045
Volume télésystolique VG (mL)	41 [28-58]	40 [28-55]	44 [34-56]	38 [26-58]	43 [30-67]	0.453
E/E'	11.5 [7.4-17.3]	12 [7-20]	10 [7-16]	11.7 [8.5-16.5]	12.4 [10-16.5]	0.244
Volume oreillette gauche indexée SC (ml/m <sup>2</sup> )	40 [31-50]	40 [30-52]	40 [33-48]	41 [32-50]	38.5 [32-51]	0.295
PAPs (mmHg)	32 [27-39]	32 [26-39]	32 [28-40]	34 [27-40]	31 [26-39]	0.440

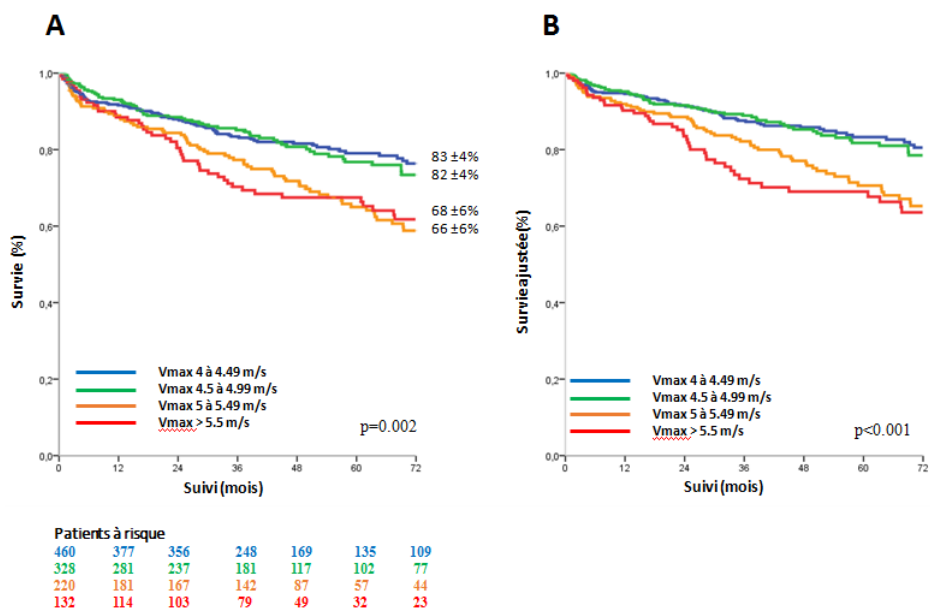
**Tableau 3:** Données démographiques, cliniques et échocardiographique des patients avec RAC serré asymptomatiques ou pauci symptomatiques selon 2 groupes de Vmax (<5m/s et ≥ 5m/s)

Variable	Population totale (n=558)	Vmax <5 m/s (n=389)	Vmax ≥5 m/s (n=169)	p valeurs
<b>Données démographiques et symptômes</b>				
Age (years)	73 ± 12	74 ± 12	72 ± 12	0.044
Homme, sexe (% , n)	298 (53.8%)	202 (52.7%)	95 (56.2%)	0.254
Surface, corporelle (m <sup>2</sup> )	1.9 ± 0.2	1.9 ± 0.2	1.9 ± 0.2	0.705
NYHA (% , n)				
1	225 (40.3%)	166 (42.7%)	59 (34.9%)	
2	333 (59.7%)	223 (57.3%)	110 (65.1%)	0.052
<b>Antécédent et FDRCV</b>				
Hypertension (% ,n)	392 (70.3%)	282 (72.5%)	110 (65.1)	0.050
Diabète type 2 (% ,n)	1511 (27.1%)	108 (27.8%)	43 (25.4%)	0.323
Cardiopathie ischémique (% , n)	249 (44.6%)	171 (44%)	78 (46.2%)	0.349
Histoire de fibrillation atriale (% , n)	139 (24.9%)	101 (26%)	38 (22.5%)	0.223
Index de comorbidités de Charlson	1.8 ± 1.9	1.8 ± 1.9	1.9 ± 1.7	0.745
<b>Paramètres échocardiographique</b>				
<b>Valve aortique</b>				
Surface valvulaire aortique (cm <sup>2</sup> )	0.70 [0.59-0.80]	0.73 [0.61-0.83]	0.64 [0.53-0.74]	< 0.001
Sao indexée à la surface corporelle (cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> )	0.37 [0.32-0.43]	0.39 [0.33-0.45]	0.35 [0.29-0.39]	< 0.001
Vmax (m/s)	4.6 [4.2-5]	4.4 [4.2-4.6]	5.3 [5-5.6]	< 0.001
Gradient moyen transaortique (mmHg)	53 [46-54]	48 [44-54]	70 [64-80]	< 0.001
Volume d'éjection systolique (VES) (ml)	79 [66-91]	78 [65-88]	83 [69-99]	0.003
VES indexé (ml/m <sup>2</sup> )	42 [36-49]	42 [36-48]	44 [38-51]	0.005
<b>Fonction VG</b>				
Diamètre télésystolique VG (mm)	49 [45-54]	49 [44-53]	50 [46-54]	0.036
Diamètre télédiastolique VG (mm)	30 [26-35]	30 [26-35]	31 [27-35]	0.355
Fraction d'éjection (%)	65 [60-70]	64 [59-70]	65 [60-70]	0.006
MVG indexée (g/m <sup>2</sup> )	128 [105-154]	122 [99-144]	142 [120-173]	< 0.001
Volume télédiastolique VG (mL)	114 [85-154]	113 [85-144]	120 [88-161]	0.091
Volume télésystolique VG (mL)	41 [28-58]	113 [85-145]	40 [28-59]	0.987
E/E'	11.5 [7.4-17.3]	42 [28-57]	12 [9-16]	0.326
Volume oreillette gauche indexé (ml/m <sup>2</sup> )	40 [31-50]	11 [7-17]	39 [32-51]	0.970
PAPs (mmHg)	32 [27-39]	40 [31-51]	33 [27-39]	0.987

## Association entre la Vmax et la survie dans la population globale

### A) Analyse en quatre groupes

Le taux de survie à 6 ans était de  $83\pm 4\%$  pour les patients avec une Vmax entre 4 et 4.49 m/s (groupe de référence), de  $82\pm 4\%$  pour les patients avec une Vmax entre 4.5 et 4.99 m/s, de  $66\pm 6\%$  pour les patients avec une Vmax entre 5 et 5.49 m/s et de  $68\pm 6\%$  pour les patients avec une Vmax  $\geq 5.5$  m/s (log rank p value 0,002) (*Figure 1: Courbe de survie à 6 ans de Kaplan-Meier des patients avec RA serré selon la Vmax (Vmax 4-4.49 m/s, Vmax 4.5-4.99 m/s, Vmax 5-5.49 m/s et Vmax  $\geq 5.5$  m/s)*). Les analyses Cox univariées et multivariées retrouvaient une différence significative entre les différents groupes concernant la mortalité toutes causes. (p=0.003 et p<0.001, respectivement) (*Tableau 4 : Risque relatif d'événement (mortalité toutes causes) durant le suivi de la population globale avec RA serré selon la Vmax (Vmax 4-4.49 m/s, Vmax 4.5-4.99 m/s, Vmax 5-5.49 m/s et Vmax  $\geq 5.5$  m/s)*). Il n'y avait pas de différence significative entre le groupe Vmax 4-4.49m/s et le groupe Vmax 4.49-4.99m/s (p=0,64), même après ajustement par les covariables (p=0,50) et après ajustement supplémentaire par la chirurgie (p=0,88). Les patients du groupe Vmax 5-5.49m/s et ceux du groupe Vmax  $\geq 5.5$  m/s présentaient un excès de mortalité (HR=1.25 IC [1.08-1.25]; p=0,003 et HR=1.18 IC [1.03-1.26]; p=0,04, respectivement) en comparaison avec le groupe de référence même après ajustement par les covariables (HR=1,26 IC [1.08-1.47] et HR= 1.20 IC [1.06-1.36] avec p=0,004 pour les deux) et après ajustement supplémentaire par la chirurgie (HR=1.34 IC [1.18-1.52] et HR=1.28 IC [1.16-1.41], p<0,001 pour les deux). Cependant, il n'y avait pas de différence significative entre le groupe Vmax 5-5.49m/s et le groupe Vmax  $\geq 5.5$  m/s en terme de mortalité (p=0,62), même après ajustement par les covariables (p=0,93).



**Figure 1: A. Courbe de survie à 6ans de Kaplan-Meier des patients avec RA serré selon la Vmax (Vmax 4-4.49 m/s, Vmax 4.5-4.99 m/s, Vmax 5-5.49 m/s et Vmax  $\geq$  5.5 m/s).**

**B. Courbe de survie à 6ans des patients avec un RA serré selon la Vmax (Vmax 4-4.49 m/s, Vmax 4.5-4.99 m/s, Vmax 5-5.49 m/s et Vmax  $\geq$  5.5 m/s) ajustée sur l'âge, le sexe, la surface corporelle, l'HTA, le stade NYHA, la présence ou non d'une cardiopathie ischémique, une histoire de fibrillation atriale, l'index de comorbidité de Charlson et la FEVG.**



**Tableau 4: Risque relatif d'événement (mortalité toutes causes) durant le suivi de la population globale avec RA serré selon la Vmax (Vmax 4-4.49 m/s, Vmax 4.5-4.99 m/s, Vmax 5-5.49 m/s et Vmax ≥ 5.5 m/s)**

Vmax	HR	IC	p
<b>RAC serré (n=1140)</b>			
<b><u>Analyse Univariée</u></b>			
<b>p=0.003*</b>			
Vmax 4-4.49 m/s	<b>Groupe de référence</b>		
Vmax 4.5-4.99 m/s	0.93	[0.68-1.26]	0.636
Vmax 5-5.49 m/s	1.25	[1.08-1.44]	0.003
Vmax ≥ 5.5 m/s	1.18	[1.03-1.26]	0.044
<b><u>Analyse Multivariée</u></b>			
<b><u>Modèle 1 **</u></b>			
<b>p&lt;0.001*</b>			
Vmax 4-4.49 m/s	<b>Groupe de référence</b>		
Vmax 4.5-4.99 m/s	0.90	[0.65-1.23]	0.502
Vmax 5-5.49 m/s	1.26	[1.08-1.47]	0.004
Vmax ≥ 5.5 m/s	1.20	[1.06-1.36]	0.004
<b><u>Modèle 2 †</u></b>			
<b>p&lt;0.001*</b>			
Vmax 4-4.49 m/s	<b>Groupe de référence</b>		
Vmax 4.5-4.99 m/s	0.98	[0.76-1.26]	0.884
Vmax 5-5.49 m/s	1.34	[1.18-1.52]	<0.001
Vmax ≥ 5.5 m/s	1.28	[1.16-1.41]	<0.001

\*p pour une comparaison globale

\*\* Modèle 1: ajusté selon l'âge, le sexe, la surface corporelle, l'hypertension, une cardiopathie ischémique, histoire de fibrillation atriale, FEVG et l'index de comorbidité.

†Modèle 2: ajusté selon l'âge, le sexe, la surface corporelle, l'hypertension, une cardiopathie ischémique, l'histoire de fibrillation atriale, l'index de comorbidité, la FE et le remplacement valvulaire aortique comme covariable temps dépendant

## B) Analyse en 2 groupes

En divisant l'ensemble de la population en deux groupes avec un seuil de  $V_{max}$  de 5 m/s, le taux de survie était de  $83\pm 3\%$  pour les patients avec une  $V_{max} < 5$  m/s et de  $67\pm 4\%$  pour les patients avec une  $V_{max} \geq 5$  m/s (valeur de log rank  $p < 0,001$ ) (Figure 2 : Courbe de survie à 6 ans de Kaplan-Meier des patients avec un RA serré selon la  $V_{max}$  ( $V_{max} < 5$  m/s and  $V_{max} \geq 5$  m/s)). En analyse Cox univariée (Tableau 5: Risque relatif d'événement (mortalité toutes causes) durant le suivi de la population globale avec RA serré selon la  $V_{max}$  ( $< 5$  m/s et  $\geq 5$  m/s)), la mortalité toutes causes était significativement plus importante pour le groupe  $V_{max} \geq 5$  m/s (HR= 1.54 IC [1.23-1.94];  $p < 0,001$ ) comparativement au groupe  $V_{max} < 5$  m/s. Cet excès de mortalité persistait après ajustement par les covariables (HR=1,68 IC [1,32-2,12];  $p < 0,001$ ) et après ajustement supplémentaire par la chirurgie (HR=1,86 IC [1,55-2,54];  $p < 0,001$ ).

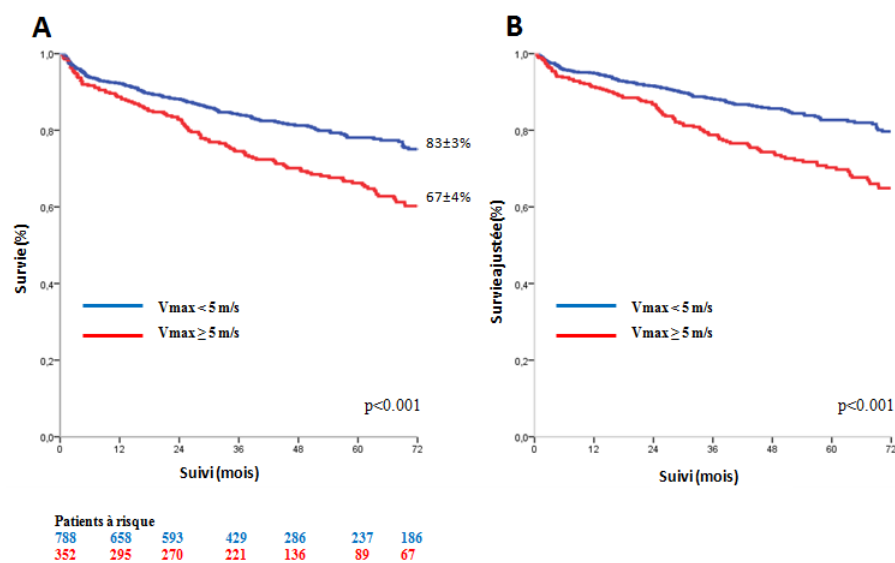


Figure 2: A. Courbe de survie à 6 ans de Kaplan-Meier des patients avec un RA serré en divisant la population en 2 groupes ( $V_{max} < 5$  m/s and  $V_{max} \geq 5$  m/s).

B. Courbe de survie à 6 ans des patients avec une RA serré selon la  $V_{max}$  ( $V_{max} < 5$  m/s and  $V_{max} \geq 5$  m/s) ajustée sur l'âge, le sexe, la surface corporelle, l'HTA, la classification NYHA, la présence ou non d'une cardiopathie ischémique, une histoire de fibrillation atriale, l'index de comorbidités de Charlson et la FEVG.

**Tableau 5: Risque relatif d'événement (mortalité toutes causes) durant le suivi de la population globale avec RAC serré selon la Vmax (<5m/s et ≥ 5m/s)**

Vmax	HR	IC	p
<b>RAC serré (n=1140)</b>			
<b><u>Analyse univariée</u></b>			
Vmax < 5 m/s	<b>Groupe de référence</b>		
Vmax ≥ 5 m/s	1.54	[1.23-1.94]	<0.001
<b><u>Analyse multivariée</u></b>			
<b><u>Model 1 *</u></b>			
Vmax < 5 m/s	<b>Groupe de référence</b>		
Vmax ≥ 5 m/s	1.68	[1.32-2.12]	<0.001
<b><u>Model 2 †</u></b>			
Vmax < 5 m/s	<b>Groupe de référence</b>		
Vmax ≥ 5 m/s	1.86	[1.55-2.54]	<0.001

\* Modèle 1: ajusté selon l'âge, le sexe, la surface corporelle, l'hypertension, une cardiopathie ischémique, une histoire de fibrillation atriale, FEVG et l'index de comorbidité.

†Modèle 2: ajusté selon l'âge, le sexe, la surface corporelle, l'hypertension, une cardiopathie ischémique, une histoire de fibrillation atriale, l'index de comorbidité, la FEVG et le remplacement valvulaire aortique comme covariable temps dépendant

Lorsque la SAo était ajoutée comme covariable continue au modèle d'ajustement déjà prédéfini, la Vmax restait associée à la mortalité (HR 1,41 IC [1,15-1,72]; p=0,001, pour 1m/s d'augmentation) alors que la SAo ne l'était pas (HR 1,09 IC [0,49-2,44]; p=0,83, pour une diminution de 0,1cm<sup>2</sup>). Lorsque la SAo et la Vmax étaient utilisées comme des variables ordinales dans le modèle multivarié (5m/s de seuil pour la Vmax et 0,6cm<sup>2</sup> pour la SAo [14]), une Vmax ≥ 5m/s restait associée avec la mortalité (HR 1,57 IC [1,23-2,0]; p<0,001) alors que la SAo < 0,6cm<sup>2</sup> ne l'était pas (HR 1,07 IC [0,83-1,39]; p=0,61).

### C) Fonction Spline Vmax-*risque de mortalité*

La relation entre la Vmax en tant que variable continue et le risque de mortalité durant le suivi a été estimée en utilisant une fonction Spline (*Figure 3 : Relation entre la Vmax et le risque de mortalité durant le suivi*). Cette figure nous permettait d'illustrer une augmentation de la mortalité significative aux alentours d'une valeur de Vmax à 5 m/s (augmentation de la pente de la courbe) puis une stagnation de la mortalité au-delà de ce seuil.

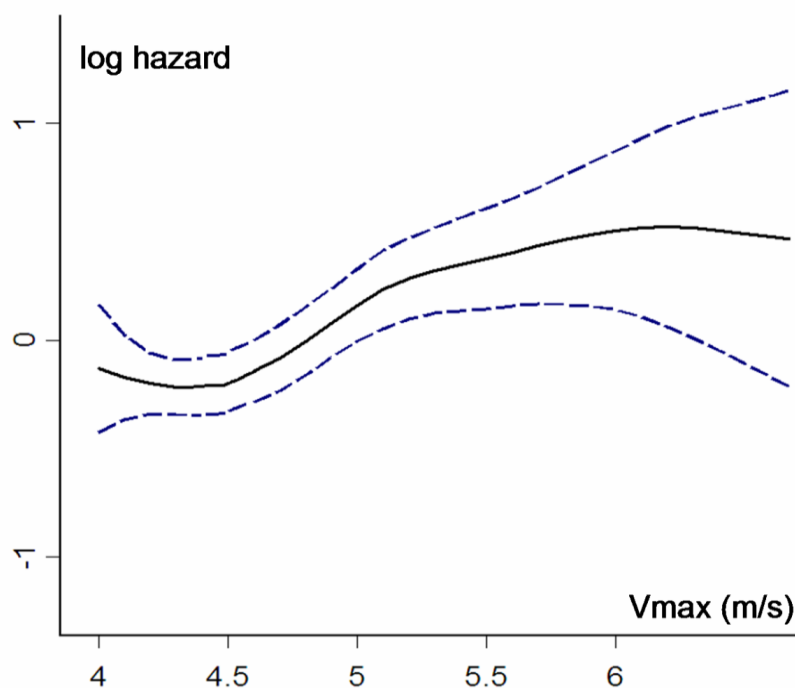
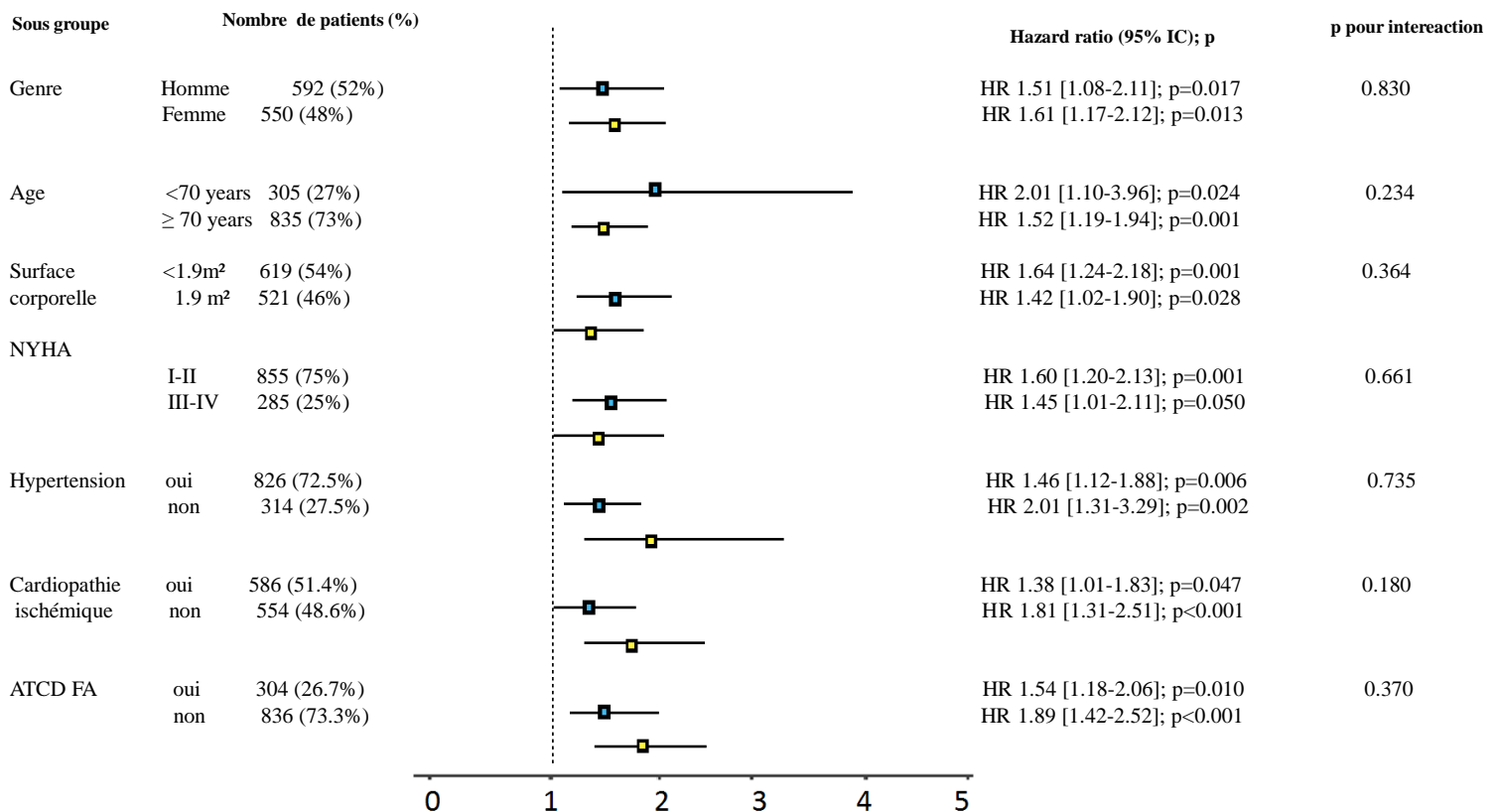


Figure 3: Relation entre la Vmax et le risque de mortalité durant le suivi.

Hazard ratio (ligne pleine) et l'intervalle de confiance à 95% (ligne pointillées) ont été estimés grâce au modèle de Cox avec une Vmax représentée par une fonction spline et ajusté à l'âge, au sexe, à la surface corporelle, à l'HTA, au stade NYHA, à la présence ou non d'une cardiopathie ischémique, d'une histoire de fibrillation atriale, à l'index de comorbidité de Charlson et la FEVG.

#### D) Analyse de sous-groupe

L'association entre une  $V_{max} \geq 5$  m/s et le risque de décès était présente dans tous les sous-groupes de patient étudiés sans interaction entre la  $V_{max} \geq 5$  m/s et aucun des sous-groupes (Figure 4 : Hazard ratio avec un intervalle de confiance à 95% pour le risque de mortalité toutes causes associé à une  $V_{max} \geq 5$  m/s dans différents sous-groupes de patients avec un RA serré). Notamment, l'impact pronostique d'une  $V_{max} \geq 5$  m/s était similaire pour les patients de moins de 70 ans que pour les patients de plus de 70 ans (HR=2.01 IC [1,10-23.96]; p=0,024 et HR=1,52 IC [1,19-1,94]; p=0,001 respectivement, p pour l'interaction 0,234).



**Figure 4: Hazard ratio avec un intervalle de confiance à 95% pour le risque de mortalité toutes causes associé à une  $V_{max} \geq 5$  m/s dans différents sous-groupes de patients avec un RA serré.**

## Association entre la Vmax et la survie chez les patients asymptomatiques ou pauci symptomatiques

### A) Analyse en quatre groupes

Le taux de survie à 5 ans pour les patients asymptomatiques ou pauci symptomatiques était de  $85\pm 5\%$  pour le groupe Vmax 4-4.49 m/s,  $92\pm 5\%$  pour le groupe Vmax 4.5-4.99 m/s,  $81\pm 7\%$  pour le groupe Vmax 5-5.49 m/s et  $75\pm 7\%$  pour le groupe Vmax  $\geq 5.5$  m/s (valeur p log rank 0,017) (Figure 5 Courbes de survie à 5ans de Kaplan-Meier des patients asymptomatiques ou pauci symptomatiques avec un RA serré selon la Vmax (Vmax 4-4.49 m/s, Vmax 4.5-4.99 m/s, Vmax 5-5.49 m/s et Vmax  $\geq 5.5$  m/s)).

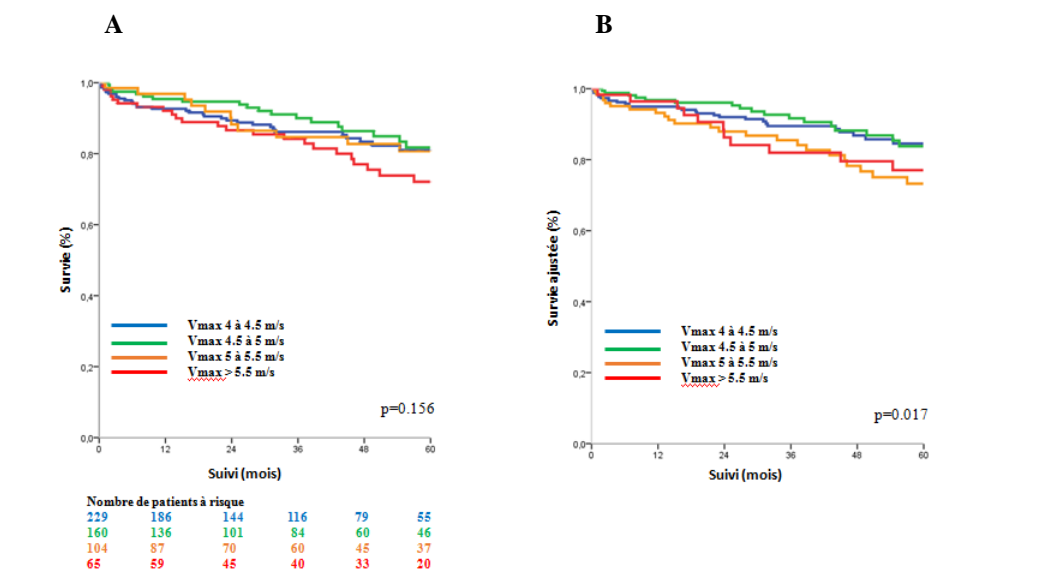


Figure 5 : A. Courbes de survie de Kaplan-Meier des patients asymptomatiques ou pauci symptomatiques avec un RA serré selon la Vmax ( $85\pm 5\%$  pour une Vmax 4-4.49 m/s,  $92\pm 5\%$  pour une Vmax 4.5-4.99 m/s,  $81\pm 7\%$  pour une Vmax 5-5.49 m/s et  $75\pm 7\%$  pour une Vmax  $\geq 5.5$  m/s)

B. Courbe de survie des patients asymptomatiques ou pauci symptomatiques avec un RA serré selon la Vmax (Vmax 4-4.49 m/s, Vmax 4.5-4.99 m/s, Vmax 5-5.49 m/s et Vmax  $\geq 5.5$  m/s) ajustée à l'âge, le sexe, la surface corporelle, l'HTA, le stade NYHA, la présence ou non d'une cardiopathie ischémique, une histoire de fibrillation atriale, l'index de comorbidité de Charlson et la FEVG.

Bien qu'il n'y avait pas de différence significative entre les différents groupes en analyse Cox univariée, ( $p=0,36$ ), l'analyse de Cox multivariée retrouvait une différence significative entre les quatre groupes sur la mortalité toutes causes ( $p=0,02$ ). Il n'y avait pas de différence significative entre le groupe  $V_{max}$  4-4.49 m/s et le groupe  $V_{max}$  4.5-4.99 m/s ( $p=0,31$ ) même après ajustement par les covariables ( $p=0,85$ ) et après ajustement supplémentaire par la chirurgie ( $p=0,77$ ). En analyse multivariée, le groupe  $V_{max}$  5-5.49 m/s et le groupe  $V_{max} \geq 5.5$  m/s présentaient un excès de mortalité par rapport au groupe de référence, après ajustement par les covariables (HR=1.34 IC [1.05-1.71];  $p=0,018$  et HR=1.28 IC [1.04-1.69];  $p=0,03$  respectivement) et après ajustement supplémentaire par la chirurgie (HR=1.36 IC [1.13-1.75];  $p=0,001$  et HR=1.20 IC [1.01-1.37];  $p=0,04$  respectivement). Cependant, il n'y avait pas de différence significative entre le groupe  $V_{max}$  5-5.49 m/s et le groupe  $V_{max} \geq 5.5$  m/s ( $p=0,324$ ), même après ajustement par les covariables ( $p=0,57$ ) (*Tableau 7 : Risque relatif d'événement (mortalité toutes causes) durant le suivi des patients asymptomatiques ou pauci symptomatiques avec RA serré selon la  $V_{max}$  ( $V_{max}$  4-4.49 m/s,  $V_{max}$  4.5-4.99 m/s,  $V_{max}$  5-5.49 m/s et  $V_{max} \geq 5.5$  m/s)).*

**Tableau 6: Risque relatif d'événement (mortalité toutes causes) durant le suivi des patients asymptomatiques ou pauci symptomatiques avec RAC serré selon la Vmax (Vmax 4-4.49 m/s, Vmax 4.5-4.99 m/s, Vmax 5-5.49 m/s et Vmax ≥5.5 m/s).**

Vmax	HR	IC	p
<b>RAC serrée asymptomatique ou pauci symptomatique (n=558)</b>			
<b><u>Analyse Univariée</u></b>			
	p=0.364*		
Vmax 4-4.49 m/s	<b>Groupe de référence</b>		
Vmax 4.5-4.99 m/s	0.77	[0.46-1.28]	0.312
Vmax 5-5.49 m/s	1.20	[0.95-1.52]	0.117
Vmax ≥ 5.5 m/s	1.01	[0.82-1.20]	0.869
<b><u>Analyse Multivariée</u></b>			
<b><u>Modèle 1 **</u></b>			
	p=0.017*		
Vmax 4-4.49 m/s	<b>Groupe de référence</b>		
Vmax 4.5-4.99 m/s	0.85	[0.49-1.54]	0.854
Vmax 5-5.49 m/s	1.34	[1.05-1.71]	0.018
Vmax ≥ 5.5 m/s	1.28	[1.04-1.69]	0.030
<b><u>Modèle 2 †</u></b>			
	p=0.001*		
Vmax 4-4.49 m/s	<b>Groupe de référence</b>		
Vmax 4.5-4.99 m/s	0.80	[0.52-1.22]	0.768
Vmax 5-5.49 m/s	1.36	[1.13-1.75]	0.001
Vmax ≥ 5.5 m/s	1.20	[1.01-1.37]	0.041

\*p pour une comparaison globale

\*\* Modèle 1: ajusté selon l'âge, le sexe, la surface corporelle, l'hypertension, une cardiopathie ischémique, une histoire de fibrillation atriale, FEVG et l'index de comorbidité.

†Modèle 2: ajusté selon l'âge, le sexe, la surface corporelle, l'hypertension, une cardiopathie ischémique, une histoire de fibrillation atriale, l'index de comorbidité, la FEVG et le remplacement valvulaire aortique comme covariable temps dépendant



## B) Analyse en deux groupes

En divisant la population des asymptomatiques ou pauci symptomatiques en deux groupes avec un seuil de  $V_{max}$  de 5 m/s, la survie à 5 ans était de  $89\pm 4\%$  pour les patients avec une  $V_{max} < 5$  m/s et de  $77\pm 5\%$  pour ceux avec une  $V_{max} \geq 5$  m/s (valeur p log rank 0,08) (Figure 5). En analyse de Cox multivariée, les patients avec une  $V_{max} \geq 5$  m/s présentaient un excès de mortalité comparativement aux patients avec une  $V_{max} < 5$  m/s, après ajustement par les covariables (HR 1.85 IC [1.25–2.71];  $p=0.002$ ), et après ajustement supplémentaire par la chirurgie (HR 1.98 IC [1.47-2.68];  $p<0.001$ ) (Tableau 5 : Risque relatif d'événement (mortalité toutes causes) durant le suivi des patients asymptomatiques et pauci symptomatiques avec RA serré selon la  $V_{max}$  ( $<5$  m/s et  $\geq 5$  m/s)).

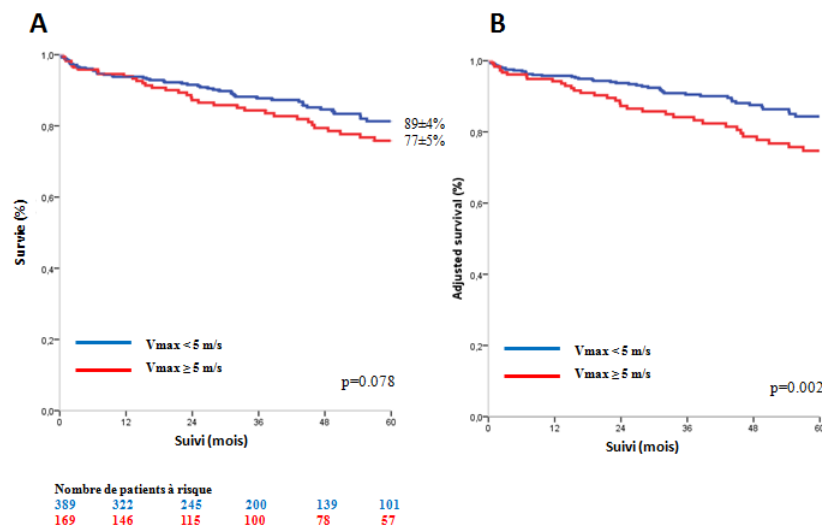


Figure 5: A. Courbes de survies de Kaplan-Meier des patients asymptomatiques ou pauci symptomatiques avec un RA serré en divisant la population en 2 groupes ( $V_{max} < 5$  m/s and  $V_{max} \geq 5$  m/s).

B. Courbe de survie des patients asymptomatiques ou pauci symptomatiques avec un RA serré en divisant la population en 2 groupes ajustée sur l'âge, le sexe la surface corporelle, l'HTA, la classification NYHA, une maladie coronaire, une histoire de fibrillation atriale, l'index de comorbidité de Charlson et la FEVG.

**Tableau 7: Risque relatif d'événement (mortalité toutes causes) durant le suivi des patients asymptomatiques et pauci symptomatiques avec un RA serré selon la Vmax (<5m/s et ≥ 5m/s)**

Vmax	HR	IC	p
<b>RAC serré asymptomatiques et pauci symptomatiques (n=558)</b>			
<b><u>Analyse univariée</u></b>			
Vmax < 5 m/s			<b>Groupe de référence</b>
Vmax ≥ 5 m/s	1.39	[0.96-2.01]	0.079
<b><u>Analyse multivariée</u></b>			
<b><u>Model 1 *</u></b>			
Vmax < 5 m/s			<b>Groupe de référence</b>
Vmax ≥ 5 m/s	1.85	[1.25-2.71]	0.002
<b><u>Model 2 †</u></b>			
Vmax < 5 m/s			<b>Groupe de référence</b>
Vmax ≥ 5 m/s	1.98	[1.47-2.68]	<0.001

\* Modèle 1: ajusté selon l'âge, le sexe, la surface corporelle, l'hypertension, une cardiopathie ischémique, histoire de fibrillation atriale, FEVG et l'index de comorbidité.

†Modèle 2: ajusté selon l'âge, le sexe, la surface corporelle, l'hypertension, une cardiopathie ischémique, l'histoire de fibrillation atriale, l'index de comorbidité, la FE et le remplacement valvulaire aortique comme covariable temps dépendant

### *C) Analyse des patients asymptomatiques*

Dans le sous-groupe de patients asymptomatiques (n=225), la survie à 5 ans était de 86±5% pour les patients avec une Vmax < 5 m/s et de 73±4% pour les patients avec une Vmax ≥ 5 m/s (valeur p log rank 0,042). En analyse multivariée, les patients avec une Vmax ≥ 5 m/s présentaient un excès de mortalité comparativement aux patients avec une Vmax < 5 m/s, après ajustement par les covariables (HR=2.19 IC [1.16-4.13]; p=0.015) et après ajustement supplémentaire par la chirurgie (HR=2.08 IC [1.25-3.46]; p=0.005). Cependant, il n'y avait pas de différence significative en termes

de mortalité entre les patients asymptomatiques avec une  $V_{max}$  entre 5 et 5.49 m/s et les patients asymptomatiques avec une  $V_{max} \geq 5.5$  m/s ( $p=0.67$ ).

## DISCUSSION

Notre étude portant sur une large cohorte de patient avec un RA serré et une fraction d'éjection préservée met en évidence une relation entre la mortalité et la  $V_{max}$  obtenue par échocardiographie doppler. Les recommandations européennes et américaines estiment qu'un RVA est raisonnable pour les patients asymptomatiques avec un RATS lorsque le risque opératoire est faible (Recommandation de classe IIa). Néanmoins, les valeurs de seuil pour définir le RATS sont discordantes selon les recommandations [6,7]. En effet, les recommandations américaines définissent le RATS par une  $V_{max} > 5$  m/s, alors que les européennes décrivent un seuil plus élevé à 5,5 m/s. Dans notre étude, un tiers des patients avaient une  $V_{max} \geq 5$  m/s et seulement 12% une  $V_{max} \geq 5,5$  m/s. Ainsi, 19% des patients dans notre étude atteint d'un RA serré ont une  $V_{max}$  entre 5 et 5.5 m/s. Nos résultats montrent qu'une  $V_{max} \geq 5$  m/s impacte fortement la survie des patients porteur d'un RA même après ajustement par les facteurs connus pour être des déterminants majeurs de la survie (incluant l'âge, les comorbidités et le RVA). Le fait qu'un seuil plus élevé (i.e ;  $\geq 5,5$ m/s) n'entraîne pas de risque additionnel de mortalité montre qu'une  $V_{max} \geq 5$  m/s identifie les patients à haut risque de mortalité.

La prise en charge des RA serrés asymptomatiques reste sujette à discussion [15,16]. En effet, d'une part, les patients asymptomatiques ont un haut risque d'évènement à deux ans sur un critère de jugement composite incluant le RVA et le décès [17-19]. D'autre part, le taux de mort subite à un an sous traitement médical est estimé à

environ 1% par an chez les patients asymptomatiques [20] et doit être contre balancé avec le risque de mortalité associé au RVA [21]. Cela suggère que certains patients asymptomatiques avec un RA serré peuvent être opérés trop tard dans l'évolution de la maladie (i.e. lorsque qu'apparaît une atteinte myocardique irréversible tel que la fibrose). [19,22]. Idéalement, le RVA doit être réalisé avant l'apparition d'un remodelage VG irréversible [23]. En conséquence, la décision d'un RVA chez un patient asymptomatique doit être murement réfléchi en pesant soigneusement les avantages et les inconvénients.

En théorie, la surface valvulaire aortique est l'indicateur idéal pour évaluer la sévérité d'un RA. Cependant, le calcul de la SAo en utilisant l'équation de continuité présente des limites; il est souvent difficile de mesurer avec précision le diamètre de la chambre de chasse à cause de la présence de calcifications [24]. De plus, cette mesure est opérateur dépendante. Enfin, la chambre de chasse du ventricule gauche a souvent une géométrie non circulaire et le calcul à partir d'un seul diamètre est source d'erreur. En conséquence, la mesure de la SAo est généralement considérée comme moins robuste que la  $V_{max}$  – qui est la pierre angulaire de l'évaluation du RA serré à débit conservé [8, 25, 26].

Plusieurs études ont étudié la valeur pronostique de la  $V_{max}$  dans le RA serré asymptomatique. Dans une étude de 622 RA asymptomatique avec  $V_{max} \geq 4\text{m/s}$ , une  $V_{max} \geq 4,5\text{ m/s}$  était associé à une augmentation du risque d'atteindre le critère de jugement composite (RVA ou décès) d'environ 50 % [17]. Dans une étude portant sur 116 patients asymptomatiques avec un RA serré, une  $V_{max} > 5,5\text{m/s}$  correspondait à un taux de chirurgie ou de décès de 56% à un an, 75% à deux ans et de 89% à 3ans [4]. Une étude récente de 103 patients de plus de 70 ans asymptomatiques avec un RA serré montrait qu'une  $V_{max} \geq 5\text{ m/s}$  était prédictive de RVA ou de décès [27]. Ces

études ont donc validé de façon indéniable que la  $V_{max}$  est un facteur prédictif robuste dans le RA. Cependant, la relation entre la  $V_{max}$  et la survie n'a pas spécifiquement été étudiée et le seuil pour identifier les patients à haut risque reste incertain, comme le montre les différents seuils des recommandations européennes ou américaines [6,7]. Nous avons délibérément choisi un critère de jugement unique et non un critère composite incluant le RVA, pour éviter le possible biais lié à l'appréciation personnelle du médecin de la sévérité de la maladie. Ainsi, notre étude s'est exclusivement intéressée à la mortalité.

Nos résultats montrent que la  $V_{max}$  a un impact pronostique puissant sur la mortalité. Après ajustement par les covariables importantes, une  $V_{max} \geq 5$  m/s est associée à plus de 80% d'augmentation du risque de mortalité toutes causes durant le suivi de nos patients asymptomatiques ou pauci symptomatiques avec RA serré et fraction d'éjection préservée. De plus, les patients avec une  $V_{max} \geq 5,5$  m/s ont le même pronostic que les patients avec une  $V_{max}$  entre 5 et 5,5m/s (correspondant à 19% de notre population). Ainsi, une  $V_{max} \geq 5$  m/s est clairement identifiée par notre étude comme étant à haut risque d'augmentation de la mortalité. Bien que les dernières recommandations européennes qui viennent d'être publiées définissent encore le RATS par une  $V_{max} > 5,5$ m/s [28], nous pensons qu'une réduction de ce seuil à 5 m/s (en analogie avec les recommandations américaines) devrait être considérée [7].

Néanmoins, en pratique courante, l'évaluation du RA serré asymptomatique ne doit pas se faire sur un seul paramètre mais sur une approche multiparamétrique combinant les valeurs de SAo, du gradient moyen transaortique [29] et de la  $V_{max}$ . De part nos différentes études [14, 29, 30], nous pouvons maintenant définir le RATS par une  $V_{max} > 5$  m/s, un gradient moyen trans aortique  $> 60$  mm Hg [29] et une SAo  $< 0,6$  cm<sup>2</sup> [30] ou SAo indexé  $< 0,4$  cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup> [14].

Le Strain longitudinal global est utile dans la stratification du risque des patients avec un RA serré [31, 32, 33] et pourrait être utile dans le RATS. Nous pouvons supposer que la prise en charge des patients asymptomatiques avec une  $V_{max} \geq 5$  m/s pourrait se baser sur un prochain score incluant le strain longitudinal globale et pourrait permettre ainsi de proposer à ces patients une chirurgie. Malheureusement, nous ne disposons du strain VG que sur une petite quantité de patients dans notre base de données.

### Limites

Nos données de suivi ont été obtenues rétrospectivement. Notre étude souffre donc des limites en lien avec ce type d'analyse. Les indications opératoires spécifiques durant le suivi qui était établi sur l'apparition de symptômes en lien avec le RA, une diminution de la FEVG ou un test d'effort anormal n'ont pas été recueillies dans notre base de données. Le diagnostic et le suivi étaient réalisés par des cardiologues expérimentés, et la décision d'une prise en charge chirurgicale étaient prises par une équipe cardiologique en accord avec le cardiologue traitant et avec les actuelles recommandations en vigueur. Nous avons choisi d'analyser un sous-groupe de patients asymptomatiques ou pauci symptomatiques (c'est à dire les patients avec des douleurs thoraciques atypiques et les sujets âgés avec une dyspnée minime dont la relation avec le RA n'est pas clairement identifiée) puisqu'il est très difficile de différencier les patients asymptomatiques des patients pauci symptomatiques chez des sujets âgés. Certains des patients jugés pauci symptomatiques étaient peut être symptomatiques, ce qui a pu introduire un certain degré de biais dans notre étude. Cependant, dans le sous-groupe des 225 patients asymptomatiques, une  $V_{max} \geq 5$  m/s restait associée à un excès considérable de mortalité, même après ajustement par les covariables.

Enfin, notre étude concerne exclusivement les patients avec un RA serré, une fraction d'éjection préservée, et sans fuite associée. D'autres études sont nécessaires pour évaluer l'impact de la Vmax dans ces autres différents sous-groupes.

## **CONCLUSION ET IMPLICATIONS CLINIQUES**

Notre étude montre qu'une Vmax  $\geq 5$  m/s est un marqueur indépendant de mortalité chez les patients avec un RA serré et une fraction d'éjection préservée, et ce indépendamment du statut fonctionnel du patient. Une Vmax  $\geq 5$  m/s au moment du diagnostic est associée à une augmentation d'au moins 60% du risque relatif de décès durant le suivi, et à une augmentation de 80% chez les patients asymptomatiques. Des valeurs plus élevées de Vmax ( $\geq 5,5$  m/s) ne sont pas associées à un plus mauvais pronostic. La Vmax doit (i) faire parti intégrante du processus décisionnel d'une indication chirurgicale chez les patients asymptomatiques ou pauci symptomatiques avec un RA serré et (ii) un seuil de 5m/s est clairement identifié comme marqueur de mortalité dans le RA serré à FEVG préservée (iii).

Nos résultats apportent un support robuste pour recommander un RVA chez les patients asymptomatiques et pauci symptomatiques avec un RATS à fraction d'éjection préservée définie par une Vmax  $> 5$  m/s, lorsque le risque opératoire est bas.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Osnabrugge RLJ, Mylotte D, Head SJ, Van Mieghem NM, Nkomo VT, LeReun CM, et al. Aortic stenosis in the elderly: disease prevalence and number of candidates for transcatheter aortic valve replacement: a meta-analysis and modeling study. *J Am Coll Cardiol*. 10 sept 2013;62(11):1002-12.
2. Ross J, Braunwald E. Aortic stenosis. *Circulation*. juill 1968;38(1 Suppl):61-7.
3. Braunwald E. On the natural history of severe aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*. avr 1990;15(5):1018-20.
4. Rosenhek R, Zilberszac R, Schemper M, Czerny M, Mundigler G, Graf S, et al. Natural history of very severe aortic stenosis. *Circulation*. 5 janv 2010;121(1):151-6.
5. Kang D-H, Park S-J, Rim JH, Yun S-C, Kim D-H, Song J-M, et al. Early surgery versus conventional treatment in asymptomatic very severe aortic stenosis. *Circulation*. 6 avr 2010;121(13):1502-9.
6. Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC), European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J*. oct 2012;33(19):2451-96.
7. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Guyton RA, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 10 juin 2014;129(23):2440-92.
8. Castel A-L, Maréchaux S, Laouaj J, Rusinaru D, Levy F, Tribouilloy C. Relationship between cutoff values of peak aortic valve velocity and those of other Doppler echocardiographic parameters of severity in patients with aortic stenosis and normal flow. *Echocardiogr Mt Kisco N*. nov 2012;29(10):1150-6.
9. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-83.
10. Currie PJ, Seward JB, Reeder GS, Vlietstra RE, Bresnahan DR, Bresnahan JF, et al. Continuous-wave Doppler echocardiographic assessment of severity of calcific aortic stenosis: a simultaneous Doppler-catheter correlative study in 100 adult patients. *Circulation*. juin 1985;71(6):1162-9.
11. Skjaerpe T, Hegrenaes L, Hatle L. Noninvasive estimation of valve area in patients with aortic stenosis by Doppler ultrasound and two-dimensional echocardiography. *Circulation*. oct 1985;72(4):810-8.



12. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, 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*. mars 2015;16(3):233 70.
13. Tribouilloy C, Rusinaru D, Maréchaux S, Castel A-L, Debry N, Maizel J, 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*. 6 janv 2015;65(1):55 66.
14. Maréchaux S, Ringle A, Rusinaru D, Debry N, Bohbot Y, Tribouilloy C. Prognostic Value of Aortic Valve Area by Doppler Echocardiography in Patients With Severe Asymptomatic Aortic Stenosis. *J Am Heart Assoc*. 3 mai 2016;5(5).
15. Rosenhek R, Maurer G, Baumgartner H. Should early elective surgery be performed in patients with severe but asymptomatic aortic stenosis? *Eur Heart J*. sept 2002;23(18):1417 21.
16. Pai RG, Kapoor N, Bansal RC, Varadarajan P. Malignant natural history of asymptomatic severe aortic stenosis: benefit of aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg*. déc 2006;82(6):2116 22.
17. Pellikka PA, Sarano ME, Nishimura RA, Malouf JF, Bailey KR, Scott CG, et al. Outcome of 622 adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis during prolonged follow-up. *Circulation*. 21 juin 2005;111(24):3290 5.
18. Pellikka PA, Nishimura RA, Bailey KR, Tajik AJ. The natural history of adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*. avr 1990;15(5):1012 7.
19. Lund O. Preoperative risk evaluation and stratification of long-term survival after valve replacement for aortic stenosis. Reasons for earlier operative intervention. *Circulation*. juill 1990;82(1):124 39.
20. Iung B. Management of asymptomatic aortic stenosis. *Heart Br Card Soc*. févr 2011;97(3):253 9.
21. Thourani VH, Suri RM, Gunter RL, Sheng S, O'Brien SM, Ailawadi G, et al. Contemporary real-world outcomes of surgical aortic valve replacement in 141,905 low-risk, intermediate-risk, and high-risk patients. *Ann Thorac Surg*. janv 2015;99(1):55 61.
22. Lund O, Larsen KE. Cardiac pathology after isolated valve replacement for aortic stenosis in relation to preoperative patient status. Early and late autopsy findings. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg*. 1989;23(3):263 70.
23. Taniguchi T, Morimoto T, Shiomi H, Ando K, Kanamori N, Murata K, et al. Initial Surgical Versus Conservative Strategies in Patients With Asymptomatic Severe Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 29 déc 2015;66(25):2827 38.

24. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Evangelista A, Griffin BP, et al. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *Eur J Echocardiogr J Work Group Echocardiogr Eur Soc Cardiol.* janv 2009;10(1):1-25.
25. Otto CM, Burwash IG, Legget ME, Munt BI, Fujioka M, Healy NL, et al. Prospective study of asymptomatic valvular aortic stenosis. Clinical, echocardiographic, and exercise predictors of outcome. *Circulation.* 6 mai 1997;95(9):2262-70.
26. Rosenhek R, Binder T, Porenta G, Lang I, Christ G, Schemper M, et al. Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis. *N Engl J Med.* 31 août 2000;343(9):611-7.
27. Zilberszac R, Gabriel H, Schemper M, Laufer G, Maurer G, Rosenhek R. Asymptomatic Severe Aortic Stenosis in the Elderly. *JACC Cardiovasc Imaging.* janv 2017;10(1):43-50.
28. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease The Task Force for the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* [Internet]. Disponible sur: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/doi/10.1093/eurheartj/ehx391/4095039/2017-ESC-EACTS-Guidelines-for-the-management-of>
29. Bohbot Y, Kowalski C, Rusinaru D, Ringle A, Marechaux S, Tribouilloy C. Impact of Mean Transaortic Pressure Gradient on Long-Term Outcome in Patients With Severe Aortic Stenosis and Preserved Left Ventricular Ejection Fraction. *J Am Heart Assoc.* 1 juin 2017;6(6).
30. Tribouilloy C, Bohbot Y, Maréchaux S, Debry N, Delpierre Q, Peltier M, et al. Outcome Implication of Aortic Valve Area Normalized to Body Size in Asymptomatic Aortic Stenosis. *Circ Cardiovasc Imaging.* nov 2016;9(11).
31. Adda J, Mielot C, Giorgi R, Cransac F, Zirphile X, Donal E, et al. Low-flow, low-gradient severe aortic stenosis despite normal ejection fraction is associated with severe left ventricular dysfunction as assessed by speckle-tracking echocardiography: a multicenter study. *Circ Cardiovasc Imaging.* janv 2012;5(1):27-35.
32. Fries B, Liu D, Gaudron P, Hu K, Nordbeck P, Ertl G, et al. Role of Global Longitudinal Strain in the Prediction of Outcome in Patients With Severe Aortic Valve Stenosis. *Am J Cardiol.* 15 août 2017;120(4):640-7.
33. Salaun E, Casalta A-C, Donal E, Bohbot Y, Galli E, Tribouilloy C, et al. Apical four-chamber longitudinal left ventricular strain in patients with aortic stenosis and preserved left ventricular ejection fraction: analysis related with flow/gradient pattern and association with outcome. *Eur Heart J - Cardiovasc Imaging* [Internet]. Disponible sur: <https://academic.oup.com/ehjciimaging/article/doi/10.1093/ehjci/jex203/4080223/Apical-four-chamber-longitudinal-left-ventricular>

## ANNEXES

### Annexe 1 : Indications chirurgicales dans le rétrécissement aortique ESC 2017

Indications for intervention in aortic stenosis and recommendations for the choice of intervention mode		
A) Symptomatic aortic stenosis	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>
Intervention is indicated in symptomatic patients with severe, high-gradient aortic stenosis (mean gradient $\geq 40$ mmHg or peak velocity $\geq 4.0$ m/s). <sup>91-93</sup>	I	B
Intervention is indicated in symptomatic patients with severe low-flow, low-gradient (<40 mmHg) aortic stenosis with reduced ejection fraction and evidence of flow (contractile) reserve excluding pseudosevere aortic stenosis.	I	C
Intervention should be considered in symptomatic patients with low-flow, low-gradient (<40 mmHg) aortic stenosis with normal ejection fraction after careful confirmation of severe aortic stenosis <sup>c</sup> (see Figure 2 and Table 6).	IIa	C
Intervention should be considered in symptomatic patients with low-flow, low-gradient aortic stenosis and reduced ejection fraction without flow (contractile) reserve, particularly when CT calcium scoring confirms severe aortic stenosis.	IIa	C
Intervention should not be performed in patients with severe comorbidities when the intervention is unlikely to improve quality of life or survival.	III	C
C) Asymptomatic patients with severe aortic stenosis (refers only to patients eligible for surgical valve replacement)		
SAVR is indicated in asymptomatic patients with severe aortic stenosis and systolic LV dysfunction (LVEF <50%) not due to another cause.	I	C
SAVR is indicated in asymptomatic patients with severe aortic stenosis and an abnormal exercise test showing symptoms on exercise clearly related to aortic stenosis.	I	C
SAVR should be considered in asymptomatic patients with severe aortic stenosis and an abnormal exercise test showing a decrease in blood pressure below baseline.	IIa	C
SAVR should be considered in asymptomatic patients with normal ejection fraction and none of the above-mentioned exercise test abnormalities if the surgical risk is low and one of the following findings is present: <ul style="list-style-type: none"> <li>● Very severe aortic stenosis defined by a <math>V_{max} &gt; 5.5</math> m/s</li> <li>● Severe valve calcification and a rate of <math>V_{max}</math> progression <math>\geq 0.3</math> m/s/year</li> <li>● Markedly elevated BNP levels (&gt;threefold age- and sex-corrected normal range) confirmed by repeated measurements without other explanations</li> <li>● Severe pulmonary hypertension (systolic pulmonary artery pressure at rest &gt;60 mmHg confirmed by invasive measurement) without other explanation.</li> </ul>	IIa	C

**Authors/Task Force Members:** Helmut Baumgartner\* (ESC Chairperson) (Germany), Volkmar Falk\*1 (EACTS Chairperson) (Germany), Jeroen J. Bax (The Netherlands), Michele De Bonis1 (Italy), Christian Hamm (Germany), Per Johan Holm (Sweden), Bernard Iung (France), Patrizio Lancellotti (Belgium), Emmanuel Lansac1 (France), Daniel Rodriguez Munoz (Spain), Raphael Rosenhek ~ (Austria), Johan Sjögren1 (Sweden), Pilar Tornos Mas (Spain), Alec Vahanian (France), Thomas Walther1 (Germany), Olaf Wendler1 (UK), Stephan Windecker (Switzerland), Jose Luis Zamorano (Spain)

## Annexe 2 : 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 Hépatopathies Diabète
2 points	61-70 ans Hémiplégies Maladie rénale modérée à sévères Diabète avec lésions organiques 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 métastatiques 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

## **RESUME : COMMENT DEFINIR LE RETRECISSEMENT AORTIQUE TRES SERRÉ EN UTILISANT LA VELOCITE MAXIMALE TRANSAORTIQUE ? UNE ETUDE PRONOSTIQUE**

**Introduction:** Les recommandations actuelles proposent un remplacement valvulaire aortique pour les patients asymptomatiques avec rétrécissement aortique très serré (RATS). Cependant, la définition du RATS basée sur la vélocité maximale aortique (Vmax) reste discutée avec un seuil de 5 m/s pour les américains et de 5.5m/s pour les européens. Environ 20 % des patients avec un rétrécissement aortique calcifié (RA) serré et fraction d'éjection préservée ont une Vmax comprise entre 5 et 5.5 m/s. Le but de notre étude est de déterminer la relation entre la Vmax et la mortalité et de définir le meilleur seuil de Vmax pour définir le RATS.

**Méthodes et Résultats:** Nous avons inclus 1 140 patients avec un RA serré (surface valvulaire aortique  $\leq 1\text{cm}^2$ , Vmax  $\geq 4$  m/s) avec fraction d'éjection préservée. La population a été divisée en quatre groupes selon leur valeur de Vmax (4-4.49 m/s, 4.5-4.99 m/s, 5-5.49 m/s, et  $\geq 5.5\text{m/s}$ ). Après ajustement par les covariables (incluant la chirurgie), nous n'avons pas retrouvé de différence significative entre le groupe 4-4.49 m/s (groupe de référence) et le groupe 4.5-4.99 m/s. Par contre, nous avons montré une différence significative avec un excès de mortalité pour le groupe 5-5.49m/s et le groupe  $\geq 5.5\text{m/s}$  en comparaison avec le groupe de référence (HR ajusté =1.34 IC [1.18-1.52];  $p<0.001$ , et 1.28 IC [1.16-1.41];  $p<0.001$  respectivement). Le risque de mortalité était similaire entre le groupe 5-5.49 m/s et le groupe  $\geq 5.5$  m/s ( $p=0.93$ ). En divisant la population en deux groupes, l'un  $< 5\text{m/s}$  et l'autre  $\geq 5\text{m/s}$ , le groupe  $\geq 5$  m/s avait un risque de mortalité plus important dans la population globale (HR ajustée=1.86 IC [1.55–2.54];  $p<0.001$ ), dans le sous-groupe de patients asymptomatiques ou pauci symptomatiques (HR ajustée =1.98 IC [1.47-2.68];  $p<0.001$ ) et dans le sous-groupe de patients asymptomatiques (HR ajustée=2.08 IC [1.25-3.46];  $p=0.005$ )

**Conclusion :** Notre étude montre une relation forte entre la mortalité et la Vmax des patients atteints d'un RA serré à fraction d'éjection préservée, indépendamment des symptômes. Une Vmax  $\geq 5\text{m/s}$  permet de définir un RATS à haut risque de décès chez qui le remplacement valvulaire aortique mérite d'être discuté même en l'absence de symptômes.

**Mots clés :** Rétrécissement aortique très serré, vélocité maximale transaortique, étude pronostique, mortalité, patients asymptomatiques et pauci symptomatiques.

## Abstract

**Background:** Current guidelines consider aortic valve replacement reasonable in asymptomatic patients with “very severe aortic stenosis (VSAS)”; however, the definition of VSAS based on peak aortic jet velocity ( $V_{max}$ ) remains unclear with a 5m/s cut-off in US guidelines and 5.5m/s in European guidelines. As approximately 20% of patients with severe AS and preserved ejection fraction (LVEF) have  $V_{max}$  in this range, we aimed to assess the relationship between  $V_{max}$  and mortality and determine the best threshold to define VSAS.

**Methods and Results:** A total of 1,140 patients with severe AS (aortic valve area  $\leq 1\text{cm}^2$ ,  $V_{max} \geq 4$  m/s) and preserved LVEF were included. The population was divided into four groups according to  $V_{max}$  (4-4.49 m/s, 4.5-4.99m/s, 5-5.49 m/s, and  $\geq 5.5$  m/s). After adjustment for covariates (including surgery), there was no difference in all-cause mortality between  $V_{max}$  4-4.49 m/s and  $V_{max}$  4.5-4.99 m/s ( $p=0.64$ ). Both  $V_{max}$  5-5.49 m/s and  $V_{max} \geq 5.5$  m/s exhibited significant excess mortality compared to  $V_{max}$  4-4.49 m/s (adjusted HR=1.34[1.18-1.52];  $p<0.001$ , and 1.28[1.16-1.41];  $p<0.001$  respectively). Mortality risk was similar for  $V_{max}$  5-5.49 m/s and  $V_{max} \geq 5.5$  m/s ( $p=0.93$ ). Compared to  $V_{max} < 5\text{m/s}$ , patients with  $V_{max} \geq 5$  m/s had greater mortality risk (adjusted HR=1.86[1.55-2.54];  $p<0.001$ ), even in the subgroup of asymptomatic or minimally symptomatic patients (adjusted HR =1.98[1.47-2.68];  $p<0.001$ ).

**Conclusions:** Our results demonstrate the strong relationship between  $V_{max}$  and mortality in patients with severe AS and preserved LVEF, irrespective of symptoms.  $V_{max} \geq 5$  m/s at the time of AS diagnosis identifies patients with VSAS at high risk of death.

**KEY WORDS:** Very severe aortic stenosis; Peak aortic jet velocity; Prognosis; Mortality; Asymptomatic and minimally symptomatic patients.

