



Prédicteurs de la dégénérescence échocardiographique des greffons valvulaires suite à une procédure chirurgicale de Ross dans le traitement des maladies valvulaire aortiques

Mémoire

Louis Simard

Maîtrise en médecine expérimentale - avec mémoire

Maître ès sciences (M. Sc.)

Québec, Canada

© Louis Simard, 2019

**Prédicteurs de la dégénérescence échocardiographique des greffons valvulaires
suite à une procédure chirurgicale de Ross dans le traitement des maladies
valvulaires aortiques.**

Mémoire

Louis Simard

Sous la direction de :

Marie-Annick Clavel, directrice de recherche

François Dagenais, codirecteur de recherche

RÉSUMÉ

Les maladies valvulaires aortiques représentent la troisième affection cardiovasculaire la plus prévalente et la seconde indication la plus commune de chirurgie à cœur ouvert. Malgré des avancées médicales majeures, la seule option thérapeutique démontrée efficace pour réduire la mortalité demeure l'implantation d'une prothèse valvulaire.

Deux grandes familles de prothèses existent, chacune d'elles présentant leurs propres avantages et inconvénients. Les valves mécaniques, en raison de leur structure en alliage métallique, comportent un haut risque thrombogénique et nécessitent l'instauration d'une anticoagulation permanente. Malheureusement, en plus d'être difficile à contrôler adéquatement, ce traitement pharmacologique augmente le risque de souffrir de saignements. Les prothèses mécaniques ont cependant démontré une excellente longévité, dépassant généralement les 25 ans. Les bioprothèses, quant à elles, ne nécessitent pas d'anticoagulation, mais sont connues pour dégénérer progressivement au fil des années et doivent typiquement être remplacées après 15 à 20 années. Conséquemment, les valves mécaniques demeurent préférables chez les patients présentant une longue espérance de vie, alors que les bioprothèses sont préférées chez les patients plus âgés (>65 ans). Néanmoins, aucune option parfaite n'existe et une controverse demeure quant au choix de la prothèse optimale pour les jeunes adultes (<60 ans).

Dans le but d'éviter les désavantages significatifs des prothèses classiques, une troisième option chirurgicale a été proposée : la procédure de Ross. Elle consiste en un remplacement de la valve aortique dégénérée par la translocation de la valve pulmonaire native du patient en position aortique. Le chirurgien insère enfin une homogreffe en position pulmonaire pour compléter la procédure. Cette technique offre les meilleurs résultats hémodynamiques et permet d'éviter la médication anticoagulante. Cependant, elle augmente les risques de complications en nécessitant une double greffe et affecte un organe sain et fonctionnel, soit la valve pulmonaire.

L'**hypothèse principale** à l'origine de ce projet de maîtrise était que la dégénérescence de l'autogreffe et de l'homogreffe est liée à des facteurs cliniques et les risques peuvent être prédits.

Par conséquent, les **objectifs principaux** de cette étude étaient, dans un premier temps, d'évaluer l'intégrité des greffons valvulaires issus de la procédure de Ross lorsqu'effectuée chez une population de jeunes adultes atteints de maladies valvulaires aortiques sévères et, dans un second temps, d'identifier les déterminants et prédicteurs de mauvaise évolution postopératoire de l'autogreffe et de l'homogreffe pulmonaire.

SUMMARY

Aortic valve diseases represent the third most prevalent cardiovascular disease and the second most common indication for open-heart surgery. Despite major breakthroughs in modern medicine and technologies, the only therapeutic option proved efficient in reducing mortality and morbidity remains the implantation of a valvular prosthesis.

There are two major classes of prostheses, each presenting their own advantages and disadvantages. Mechanical valves, due to their alloy-based structure, hold a high thrombogenic risk profile and thus patients require a lifetime anticoagulating therapy. Unfortunately, beyond being a well-known clinical challenge to adequately control, this treatment significantly increases the risks of suffering from major bleeding events. However, mechanical valves have shown prolonged life-expectancy generally exceeding 25 years. As for bioprostheses, they do not require any anticoagulation but are widely known to degenerate progressively throughout the years and must typically be replaced after 15 to 20 years. Consequently, mechanical valves are currently preferred in patients with long estimated life-expectancy and bioprostheses are preferred in older patients (>65 years). Nonetheless, there are no perfect option and a strong controversy remains regarding the optimal prosthesis in young adults patients (<60 years).

In order to overcome the significant drawbacks of the traditional prostheses, a third surgical option was proposed: the Ross procedure. It consists in replacing the degenerated aortic valve by translocating the native pulmonary valve in aortic position. The surgeon then uses a homograft in pulmonary position to complete the procedure. This technique offers the best hemodynamic profiles of all prostheses and allows a bypass of the anticoagulation therapy. On the downside, though, it increases complications risks and surgically affects a fully healthy and functional organ being the pulmonary valve.

The **main hypothesis** at the root of this Master degree project was that the deterioration of autografts and homografts are linked to clinical factors and the risks can therefore be predicted.

Therefore, the **main objectives** of this study were, first of all, to evaluate the integrity of Ross procedure grafts when performed in a young adult population suffering from severe aortic valve diseases and, secondly, to identify determinants and predictors of poor post-operative evolution of both the pulmonary autograft and homograft.

TABLES DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	III
SUMMARY	IV
TABLES DES MATIÈRES	V
LISTE DES TABLES	VII
LISTES DES FIGURES	VIII
SYMBOLES ET ABBRÉVIATIONS	X
AVANT-PROPOS	XI
INTRODUCTION	- 1 -
1. LES MALADIES VALVULAIRES AORTIQUES.....	- 9 -
1.1 LA STÉNOSE AORTIQUE	- 11 -
1.1.1 <i>Physiopathologie</i>	- 11 -
1.1.2 <i>Histoire naturelle de la maladie</i>	- 13 -
1.2 L'INSUFFISANCE AORTIQUE	- 14 -
1.2.1 <i>Physiopathologie</i>	- 14 -
1.2.2 <i>Histoire naturelle de la maladie</i>	- 15 -
1.3 IMPACT VENTRICULAIRE	- 17 -
1.3.1 <i>Précharge du VG</i>	- 17 -
1.3.2 <i>Post-charge du VG</i>	- 18 -
1.3.3 <i>Remodelage adaptatif</i>	- 19 -
1.4 DIAGNOSTIC ET ÉVALUATION	- 22 -
1.4.1 <i>Examen physique</i>	- 22 -
1.4.2 <i>Échographie cardiaque</i>	- 23 -
1.4.3 <i>Diagnostic de la sténose aortique</i>	- 25 -
1.4.4 <i>Diagnostic de l'insuffisance aortique</i>	- 28 -
2. TRAITEMENT ET PRISE EN CHARGE	- 31 -
2.1 RECOMMANDATIONS DE RVA	- 31 -
2.1.1 <i>Sténose aortique</i>	- 32 -
2.1.2 <i>Insuffisance aortique</i>	- 33 -
2.2 OPTIONS THÉRAPEUTIQUES.....	- 33 -
2.2.1 <i>Plastie valvulaire</i>	- 34 -
2.2.2 <i>Implantation endovasculaire</i>	- 35 -

2.2.3	<i>Procédure de remplacement valvulaire aortique</i>	- 37 -
2.3	PROTHÈSES MÉCANIQUES	- 38 -
2.3.1	<i>Structure</i>	- 38 -
2.3.2	<i>Forces et faiblesses</i>	- 39 -
2.4	PROTHÈSES BIOLOGIQUES	- 41 -
2.4.1	<i>Structure</i>	- 41 -
2.4.2	<i>Forces et faiblesses</i>	- 41 -
2.5	HOMOGREFFES	- 43 -
2.6	LA PROCÉDURE DE ROSS (AUTOGREFFE)	- 44 -
2.6.1	<i>Procédure chirurgicale</i>	- 45 -
2.6.2	<i>Forces et faiblesses</i>	- 47 -
2.6.3	<i>Efficacité de la procédure de Ross</i>	- 49 -
2.7	CHOIX DE LA PROTHÈSE VALVULAIRE	- 51 -
3.	OBJECTIFS ET HYPOTHÈSES	- 53 -
4.	MÉTHODOLOGIE DE L'ÉTUDE	- 54 -
4.1	COHORTE D'ÉTUDE	- 54 -
4.2	SUIVI ÉCHOCARDIOGRAPHIQUE	- 54 -
4.3	POINT D'ABOUTISSEMENT	- 55 -
4.4	ANALYSES STATISTIQUES	- 55 -
5.	ARTICLE INSÉRÉ	- 57 -
5.1	RÉSUMÉ	- 57 -
5.2	ARTICLE	- 58 -
6.	DISCUSSION	- 61 -
6.1	PRONOSTIC POSTOPÉATOIRE	- 61 -
6.2	IMPORTANCE CLINIQUE DE L'INTÉGRITÉ ÉCHOCARDIOGRAPHIQUE DES GREFFONS	- 63 -
6.3	DÉTERMINANT DE LA DÉGÉNÉRESCENCE HÉMODYNAMIQUE	- 64 -
6.3.1	<i>Défaillance de l'autogreffe</i>	- 64 -
6.3.2	<i>Influences vasculaire et valvulaire</i>	- 65 -
6.3.3	<i>Surcharge hémodynamique</i>	- 69 -
6.3.4	<i>Technique chirurgicale</i>	- 69 -
	CONCLUSION	- 74 -
	RÉFÉRENCES	- 76 -
	SUPPLÉMENTS	- 96 -

LISTE DES TABLES

Chapitre 1

Tableau 1.1 – Paramètres diagnostiques caractérisant le niveau de sévérité de la sténose aortique.

Tableau 1.2 – Paramètres diagnostiques caractérisant le niveau de sévérité de l'insuffisance aortique.

Chapitre 2

Tableau 2.1 – Recommandations chirurgicales de la sténose aortique.

Tableau 2.2 – Recommandations chirurgicales de l'insuffisance aortique.

Suppléments

Tableau A – Caractéristiques préopératoires de la cohorte d'étude

Tableau B – Données péri- et postopératoires de la cohorte d'étude

LISTES DES FIGURES

Introduction

Figure 0.1 – Représentation schématique de l'anatomie cardiovasculaire humaine en coupe coronale.

Figure 0.2 – Architecture de la racine aortique et de l'insertion des feuillets de la valve aortique.

Figure 0.3 – Valve aortique saine en vue apicale.

Figure 0.4 – Anatomie macroscopique des différents segments composant la racine aortique.

Figure 0.5 – Composition histologique des différentes couches de tissus de la valve aortique.

Figure 0.6 – Éventail de phénotypes valvulaires retrouvés dans la bicuspidie valvulaire aortique congénitale.

Figure 0.7 – Modèles de dilatation et d'anévrisme de l'aorte ascendante retrouvés dans l'aortopathie associée à la bicuspidie valvulaire aortique.

Figure 0.8 – Profil hémodynamique de l'éjection du sang durant la systole ventricule chez les patients porteurs d'une valve aortique bicuspide.

Figure 0.9 – Architecture de la matrice extracellulaire de la media artérielle de la paroi aortique.

Chapitre 1

Figure 1.1 – Représentation des profils hémodynamiques caractéristiques des maladies valvulaires aortiques.

Figure 1.2 – Taux d'incidence des maladies valvulaires aortiques sténosantes et régurgitantes en fonction des strates d'âges de la population.

Figure 1.3 – Origines étiologiques de la maladie valvulaire aortique sténosante en fonction de l'âge du patient.

Figure 1.4 – Sommaire de la physiopathologie de la maladie valvulaire aortique sténosante calcifiante.

Figure 1.5 – Évolution du taux de survie des patients souffrant de sténose aortique en fonction de l'âge.

Figure 1.6 – Sommaire de la physiopathologie de la morbidité et de la mortalité associée à une insuffisance aortique significative.

Figure 1.7 – Courbe de la loi hémodynamique de Frank-Starling.

Figure 1.8 – Adaptation ventriculaire compensatoire à la suite d'une surcharge de volume chronique.

Figure 1.9 – Adaptation ventriculaire compensatoire à la suite d'une surcharge de pression chronique.

Figure 1.10 – Représentation du remodelage adaptatif d'un ventricule gauche sain (A) secondaire à une surcharge de pression chronique (B) ou une surcharge de volume chronique (C).

Figure 1.11 – Résumé des effets délétères toxiques de l'activation des voies neuro-humorales suite à une maladie valvulaire aortique sévère.

Figure 1.12 – Mécanismes neuro-humoraux impliqués dans la réponse cardiaque à une surcharge de pression ou de volume chronique.

Figure 1.13 – Schématisation de l'effet Doppler dans la quantification des mouvements du sang.

Figure 1.14 – Visualisation échocardiographique d'une insuffisance de la valve aortique.

Figure 1.15 – Fenêtres radiologiques standards en échocardiographie transthoracique.

Figure 1.16 – Mesures diagnostiques de la sévérité de la sténose aortique obtenues par échocardiographie-Doppler.

Figure 1.17 – Tracé du gradient moyen sur un échocardiogramme en Doppler continu de l'aorte proximale.

Figure 1.18 – Diagramme schématique de l'équation de continuité utilisée pour calculer l'aire valvulaire aortique efficace dans la sténose aortique.

Figure 1.19 – Évaluation échocardiographique multiparamétrique de la sévérité hémodynamique de l'insuffisance valvulaire aortique.

Chapitre 2

Figure 2.1 – Comparaison de la survie des patients souffrant de sténose aortique sévère (A) et d'insuffisance aortique sévère (B), lorsque pris en charge chirurgicalement ou traités médicalement.

Figure 2.2 – Options thérapeutiques chirurgicales pour le traitement des maladies valvulaires aortiques.

Figure 2.3 – Procédures de réparation/plastie de la valve aortique native.

Figure 2.4 – Procédure d'implantation d'une bioprothèse valvulaire aortique par voie endovasculaire (TAVI).

Figure 2.5 – Procédure chirurgicale de remplacement valvulaire aortique.

Figure 2.6 – Prothèses valvulaires artificielles de valve aortique.

Figure 2.7 – Modèles de prothèses valvulaires aortiques manufacturées à partir de valves porcines ou de péricarde bovin.

Figure 2.8 – Résumé de la procédure chirurgicale de remplacement valvulaire aortique de Ross.

Figure 2.9 – Étapes de la procédure chirurgicale de remplacement valvulaire aortique de Ross.

Figure 2.10 – Principales techniques opératoires de la procédure de Ross.

Figure 2.11 – Tendance d'utilisation de la procédure de Ross pour chirurgie de remplacement valvulaire aortique.

Chapitre 5

Figure 5.1 – Forest Plots of Correlates of homograft and autograft degeneration.

Chapitre 6

Figure 6.1 – Courbe de Kaplan-Meier montrant la survie libre de dégénérescence de l'autogreffe et de l'homogreffe pulmonaire durant le suivi postopératoire.

Figure 6.2 – Évolution postopératoire du profil hémodynamique de l'autogreffe (A, C, E) et de l'homogreffe (B, D, F) suivant la procédure chirurgicale de Ross.

Figure 6.3 – Évolution du diamètre de la néo-racine aortique après la procédure de Ross chez les patients avec présence de signes échocardiographiques de dégénérescence significative (A) et chez les patients nécessitant une réopération sur l'autogreffe pulmonaire (B).

Figure 6.4 – Évolution du diamètre de la néo-racine aortique en fonction de la compliance artérielle systémique.

Figure 6.5 – Évolution du diamètre de la néo-racine aortique en fonction de la maladie valvulaire aortique prédominante.

Figure 6.6 – Procédure de Tirone David dans le remplacement de l'aorte ascendante proximale et le traitement de l'annuloectasie.

Figure 6.7 – Procédure chirurgicale de remplacement de l'aorte ascendante suite à une dilatation, un anévrisme ou une dissection aortique sévère.

Figure 6.8 – Évolution du diamètre de la néo-racine aortique en fonction du type de chirurgie aortique concomitante.

SYMBOLES ET ABBRÉVIATIONS

AVA = aire valvulaire aortique effective;
AVAi = aire valvulaire aortique effective indexée pour la surface corporelle;
BVA = bicuspidie valvulaire aortique;
CCVG = chambre de chasse du ventricule gauche;
FEVG = fraction d'éjection du ventricule gauche;
IA = insuffisance valvulaire aortique;
IP = insuffisance valvulaire pulmonaire;
GM = gradient transvalvulaire moyen;
MVA = maladies valvulaires aortiques;
PVA = aire valvulaire pulmonaire effective;
PVAi = aire valvulaire pulmonaire effective indexée pour la surface corporelle;
RAAS = système rénine-angiotensine-aldostérone;
RR = Rapport de risque;
SA = sténose valvulaire aortique;
 V_{Max} = vitesse maximale du sang dans l'aorte;
VD = ventricule droit;
VG = ventricule gauche.

AVANT-PROPOS

Les travaux de recherche de cette maîtrise ont tous été effectués au Centre de Recherche de l'Institut Universitaire de Cardiologie et de Pneumologie de Québec-Université Laval (CRIUCPQ-Université Laval), à Québec, entre septembre 2015 et décembre 2017.

Les résultats obtenus dans le cadre de ce projet de recherche ont fait l'objet d'un article scientifique intitulé «Vascular Burden Impact on Echocardiographic Valvular Grafts Degeneration Following a Ross Procedure in Young Adults » qui a été publié dans le journal du collège américain de cardiologie (*Journal of the American College of Cardiology*) le 22 août 2017.

L'auteur du mémoire est le premier auteur de l'article. Son rôle a consisté en l'établissement de la base de données de patients opérés par procédure de Ross à l'IUCPQ, à la collecte des données de suivi postopératoire, en l'analyse de la base de données, d'interpréter les résultats et de rédiger le manuscrit de l'article scientifique présenté. L'auteure principale est la Dre Marie-Annick Clavel (DVM, PhD, directrice de recherche). Les coauteurs du manuscrit sont : Jean Perron (MD, chirurgien cardiaque); Mylène Shen (MSc, collègue en recherche); Lionel Tastet (MSc, collègue en recherche); Siamak Mohammadi (MD, chirurgien cardiaque); Marine Clisson (BSc, collègue en recherche); Anthony Poulin (MD, collègue en recherche). Les docteurs Perron et Mohammadi ont procédé aux chirurgies cardiaques par procédure de Ross. Mylène Shen, Lionel Tastet, Marine Clisson et Anthony Poulin ont tous participé à la relecture des échocardiographies Doppler des patients, à l'élaboration de certaines hypothèses ainsi qu'à la révision du manuscrit. Finalement, la Dre Marie-Annick Clavel, l'investigatrice principale de l'étude, a supervisé l'entièreté de l'étude en plus d'avoir apporté une aide précieuse et incommensurable en tant qu'experte en biostatistiques, mais également en tant que guide et de support tout au long de ce travail fastidieux. Je lui transmets donc le plus immense des remerciements.

INTRODUCTION

Le système cardiovasculaire constitue l'un des onze différents systèmes structurés d'organes qui constituent le corps humain. Il regroupe deux composantes principales : le **cœur** et les **vaisseaux** parcourant l'organisme en entier. Son rôle primaire est d'assurer une circulation constante et efficace du sang afin de garantir un apport en oxygène et en nutriments aux tissus périphériques. Cette circulation est capitale afin de subvenir à la demande métabolico-énergétique, ainsi que de procéder au transport des déchets métaboliques vers leurs lieux d'élimination ou d'excrétion respectifs.

Sur le plan anatomique, le cœur comprend quatre cavités, soient **deux ventricules** et **deux oreillettes**. Ces cavités remplissent à la fois les rôles de réservoirs et de pompe musculaire pour remettre le sang accumulé en mouvement. De plus, chacune de ses cavités est séparée de la suivante par des valves cardiaques, assurant ainsi une circulation exclusivement antérograde durant le cycle cardiaque. Les valves auriculo-ventriculaires, **mitrale et tricuspide**, séparent les deux oreillettes des deux ventricules alors que les valves sigmoïdes, **aortique et pulmonaire**, séparent les ventricules des réseaux artériels systémique et pulmonaire respectivement¹ (**Figure 0.1**).

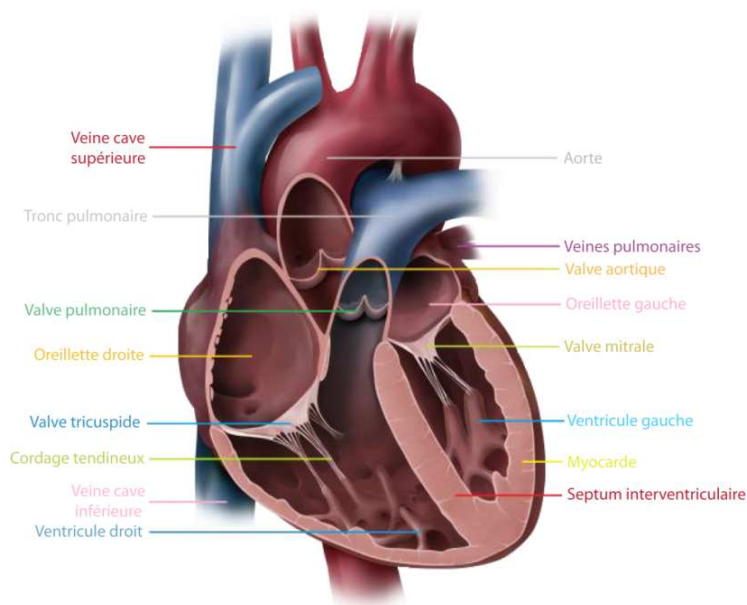


Figure 0.1 – Représentation schématique de l'anatomie cardiovasculaire humaine en coupe coronale.

Adaptée de: CARMAT – Le cœur artificiel : une solution au manque de greffon de cœur?

<http://tpe2010coeurartificiel.e-monsite.com/pages/le-coeur/anatomie-cardiaque.html>

La valve aortique correspond à la valve cardiaque qui sépare et isole la voie de chasse du ventricule gauche (VG) et, comme son nom l'indique, l'aorte (artère systémique principale du corps humain) (**Figure 0.2A**). Elle constitue donc une **jonction physique et hémodynamique** entre les pressions ventriculaires (N : 120/0-5 mmHg) et les pressions artérielles systémiques (N : 120/80 mmHg)².

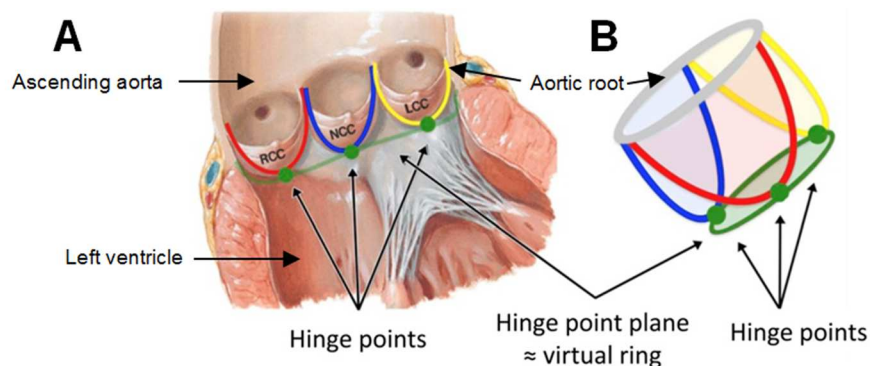


Figure 0.2 – Architecture de la racine aortique et de l'insertion des feuillets de la valve aortique.

A) Représentation de la jonction ventriculo-aortique en coupe frontale. La valve aortique et ses feuillets (lignes rouge, bleu et jaune) constituent la structure qui sépare le ventricule gauche de l'aorte ascendante. B) Représentation tridimensionnelle de l'insertion des feuillets de la valve aortique.

LCC: left coronary cusp; NCC: non-coronary cusp; RCC: right coronary cusp.

Tirée de: Roberto M. Lang et al. **Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults.** J Am Soc Ech 28(1); 2015:1-39.

Cette valve s'ouvre et se ferme passivement durant le cycle cardiaque suivant les différentiels de pressions engendrées par la contraction et la relaxation myocardique, respectivement nommées la systole et la diastole. Au niveau macroscopique, la valve aortique oscille donc entre deux conformations durant le cycle cardiaque. Durant la diastole, la pression intraventriculaire du VG diminue et induit une circulation à rebours du sang contenu dans l'aorte. Ce faisant, la valve aortique se ferme hermétiquement via le bombement des feuillets semi-lunaires de la valve par le sang artériel qui tend à refluer dans le VG (**Figure 0.3A**). Au moment de la systole, la pression intraventriculaire s'accroît et vient à surpasser la pression artérielle et force ainsi l'ouverture de la valve aortique (**Figure 0.3B**). Le bord libre de chaque feuillet est alors repoussé sur la paroi aortique afin de permettre l'éjection du sang depuis le VG vers la circulation systémique.

La valve aortique saine est constituée classiquement de trois feuillets semi-lunaires attachés à la paroi de l'aorte. Des anomalies de l'embryogenèse de la valve aortique existent cependant et certaines valves présentent un nombre différent de feuillets. Parmi les plus fréquentes malformations congénitales se trouve la **bicuspidie valvulaire aortique** (BVA), caractérisée par une valve aortique

à deux feuillets, mais des valves unicuspidées et quadricuspidées peuvent également être rencontrées, quoique plus rarement³.

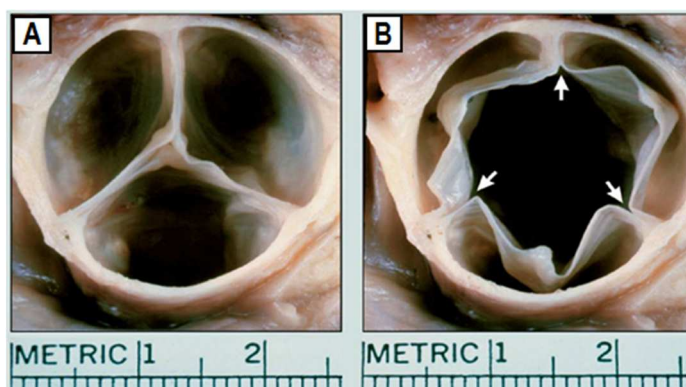


Figure 0.3 – Valve aortique saine en vue apicale.

A) La valve aortique se ferme hermétiquement au moment de la diastole, lorsque la pression intraventriculaire diminue et crée un reflux sanguin vers le ventricule. Ce courant rétrograde remplit les sacculs formés par les feuillets semi-lunaires et cause un bombement de ceux-ci. Le gonflement de ces sacculs engendre la coaptation efficace de la valve aortique, empêchant ainsi au sang de retourner vers le ventricule gauche; B) Durant la systole ventriculaire, la pression intraventriculaire grandissante force les feuillets à se rabattre sur la paroi aortique, permettant ainsi l'écoulement libre du sang dans la circulation systémique. Les flèches blanches désignent les commissures de la valve aortique.

Tirée de: Roberto et al. **Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults**, J Am Soc Echocardiogr. 2015 Jan;28(1):1-39.e14.

La nomenclature des feuillets aortiques est basée sur la circulation coronarienne associée retrouvée à la hauteur des sinus de Valsalva: le feuillet coronarien gauche; le feuillet coronarien droit et le feuillet non coronarien qui fait face au septum interauriculaire et ne présente pas d'origine de vaisseaux coronaires (**Figure 0.2**). Durant la systole ventriculaire et l'éjection du sang, l'ouverture des feuillets donne une **aire d'éjection physiologique se situant entre 3-4 cm²**, selon la dimension de la chambre de chasse du ventricule gauche (CCVG) du patient. En absence de pathologie de la valve aortique, on observe un flux laminaire du sang avec une **vitesse d'éjection maximale (V_{Max}) ne dépassant pas 1,0-1,5 m/s** et un **gradient transvalvulaire moyen (GM) inférieur à 5 mmHg**.

La racine aortique est le terme anatomique regroupant toutes les structures séparant la CCVG de l'aorte ascendante proximale (**Figure 0.4**). On y retrouve, depuis le ventricule gauche jusqu'à l'aorte proximale :

- i. l'**anneau aortique** (anneau virtuel situé à la base des feuillets valvulaires);
- ii. les **sinus de Valsalva** (petit renflement situé supérieurement à la valve aortique, limité proximement par les points d'ancrage des feuillets valvulaires sur la paroi aortique et distalement par la jonction sinotubulaire);
- iii. la **jonction sinotubulaire** (limite séparant la fin du renflement des sinus de Valsalva et le commencement de l'aorte ascendante proximale)^{4,5}.

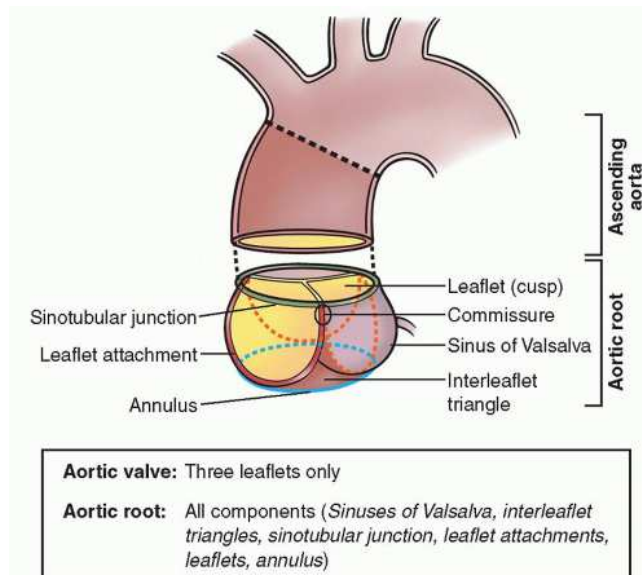


Figure 0.4 – Anatomie macroscopique des différents segments composant la racine aortique.

Tirée de: Sievers et al. **The everyday used nomenclature of the aortic root components: the tower of Babel?** Eur J Cardiothoracic Surg 2012, 41(3):478-482.

À l'échelle microscopique et histologique, chaque feuillet semi-lunaire possède quatre couches distinctes à l'état physiologique^{6, 7} (**Figure 0.5A**) :

- 1) un **endothélium** recouvrant les deux faces de la valve;
- 2) la **fibrosa**, retrouvée sur la face aortique;
- 3) la **spongiosa**, située en profondeur du feuillet sur une coupe sagittale;
- 4) la **ventricularis**, retrouvée sur la face ventriculaire de la valve aortique.

L'**endothélium** représente une couche unique de cellules épithéliales squameuses riches en protéines d'adhérence intercellulaire, tels que les jonctions serrées et les desmosomes, créant ainsi une **barrière continue** avec l'endothélium aortique afin de contenir le sang dans le lit vasculaire. La **fibrosa** possède une **forte résistance à l'étirement** en raison de la prépondérance de fibroblastes synthétisant du collagène de type I et III, lui permettant de supporter efficacement les pressions diastoliques variant de 60 à 120 mmHg et les pressions systoliques d'ouverture variant de 80 à 200 mmHg. Au niveau de la base des feuillets, la **spongiosa** se compose de tissu conjonctif lâche riche en glycosaminoglycans ainsi que des cellules mésenchymateuses. Elle assure le **rôle de lubrification** des couches externes (*fibrosa* et *ventricularis*) durant les mouvements de la valve, mais **confère également une résistance aux compressions** durant l'éjection du sang. Finalement, la

ventricularis est composée de **fibres de collagène et d'élastine** avec un **alignement radial** offrant une flexibilité optimale pour l'ouverture et la fermeture des feuillets^{7, 8} (**Figure 0.5B**).

Les feuillets sont rattachés par leur base à l'**anneau aortique**. Cette structure de forme circulaire est composée de **tissu fibreux riche et dense en collagène**. Ce faisant, elle forme un ancrage rigide et résistant pour les feuillets sur la paroi de la racine aortique.

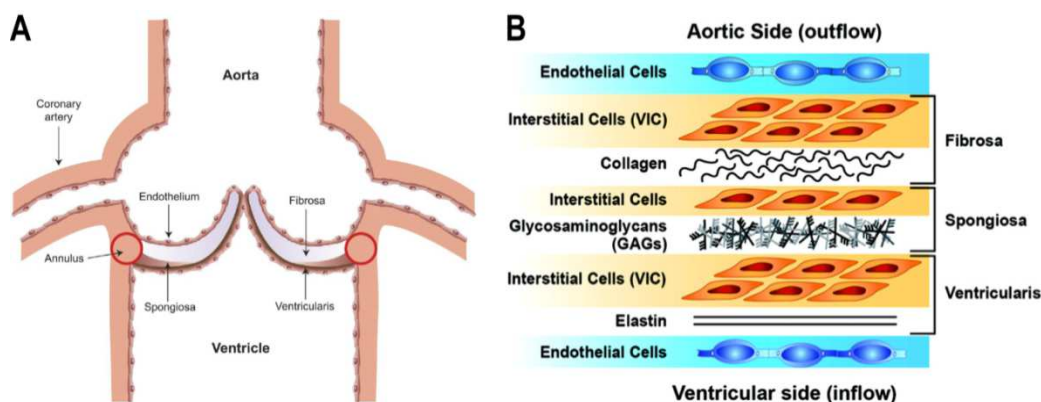


Figure 0.5 – Composition histologique des différentes couches de tissus de la valve aortique.

A) Coupe frontale de la valve aortique; B) Représentation histologique des différents types cellulaires composant les feuillets de la valve aortique saine.

Adaptée de: A) Dweck et al. **Calcific Aortic Stenosis: A Disease of the Valve and the Myocardium**, J Am Coll Cardiol. 2012; 60(19):1854-1863; B) Nalini M. Rajamannan et al. **Calcific Aortic Valve Disease: Not Simply a Degenerative Process**, Circulation. 2011;124:1783-1791

La **bicuspidie valvulaire aortique (BVA)** est une **malformation congénitale de la valve aortique durant l'embryogenèse**^{9, 10}. Il s'agit de la malformation congénitale cardiaque la plus fréquente, affectant jusqu'à **2% de la population générale**¹¹, avec une surreprésentation du sexe masculin dans un ratio 3:1¹². Ces patients présentent alors une valve aortique dite bicuspide avec seulement deux feuillets semi-lunaires au lieu de trois comme retrouvée classiquement (**Figure 0.6A**). La valve aortique bicuspide peut être une bicuspidie dite fonctionnelle lorsque deux des trois feuillets sont fusionnés par un raphé commissural (**Figure 0.6B–1,2,3,4,5**), ou une bicuspidie vraie lorsque la valve ne présente que deux feuillets anatomiquement (**Figure 0.6B–6**)¹⁰.

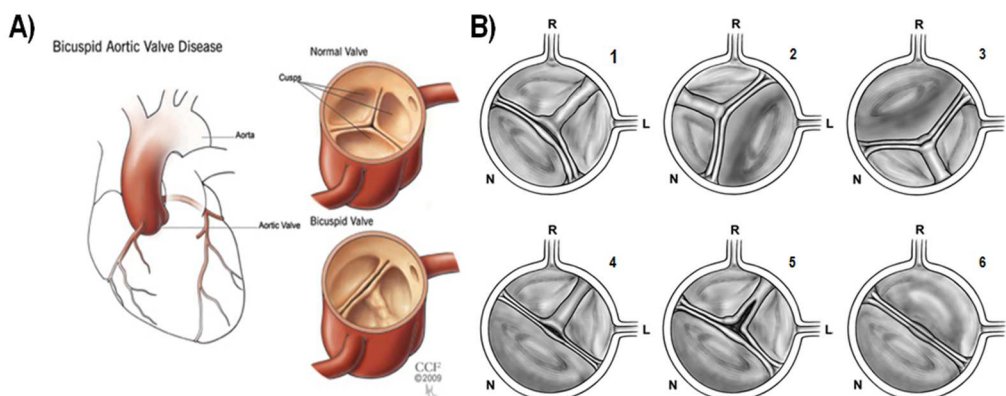


Figure 0.6 – Éventail de phénotypes valvulaires retrouvés dans la bicuspidie valvulaire aortique congénitale.

A) Comparaison entre la valve aortique normale tricuspide versus la valve aortique bicuspidie congénitale; B) Différents phénotypes de bicuspidie valvulaire incluant la présence de feuillets asymétriques avec présence de raphés commissuraux complets (1-2-3-4) ou incomplets (5) ainsi que la bicuspidie vraie avec seulement deux feuillets valvulaires symétriques (6).

Tirée de: A) Cleveland Clinic Children's Hospital - Bicuspid Aortic Valve Disease; <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/16780-bicuspid-aortic-valve-disease> ; B) Michelena, H. et al. **Bicuspid Aortic Valve**, Circulation, 2014;129:2691-2704.

La pathogenèse exacte de la BVA demeure à ce jour inconnue, mais des évidences grandissantes pointent vers une défaillance dans la migration des cellules dérivées de la crête neurale durant l'embryogenèse ainsi qu'une anomalie dans certaines voies de signalisation moléculaire telles que *NOTCH1*, *GATA5* ainsi que *eNOS*^{13, 14}.

La BVA est fréquemment associée à un nombre important de complications, tant sur le plan valvulaire que vasculaire¹⁵. On note d'ailleurs que près du tiers des patients porteurs d'une bicuspidie aortique développe ultimement une complication qui nécessitera une intervention chirurgicale¹⁵⁻¹⁷. Les **complications majeures** les plus prévalentes de cette malformation sont les **maladies valvulaires aortiques**^{18, 19} (voir Chapitre 1).

Une seconde classe de complications de la BVA est l'**aortopathie**¹⁵, qui se traduit par une dilatation, un anévrisme et/ou une dissection d'un ou plusieurs segments de l'aorte thoracique ou abdominale (**Figure 0.7**). Les dilatations sont d'ailleurs retrouvées chez presque 50% des patients porteurs d'une valve aortique bicuspidie^{15, 18-20}.

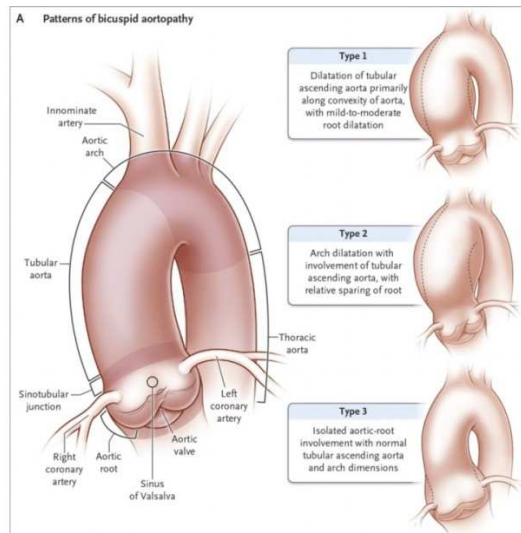


Figure 0.7 – Modèles de dilatation et d'anévrisme de l'aorte ascendante retrouvés dans l'aortopathie associée à la bicuspidie valvulaire aortique.

Tirée de: Verma S. et Siu S.C., **Aortic Dilatation in Patients with Bicuspid Aortic Valve**, New England Journal of Medicine, 2014, 370:1920-1929.

Plusieurs hypothèses ont été émises quant à l'origine causale des maladies de l'aorte. Entre autres, l'aortopathie prendrait source par la présence d'un flot sanguin altéré secondairement à la présence d'une valve aortique bicuspide déformée. Cette organisation valvulaire différente modifierait le profil hémodynamique de façon intrinsèque et de ce fait, le profil d'éjection sanguine formerait un jet plus excentrique et dirigé vers la paroi aortique (**Figure 0.8**).

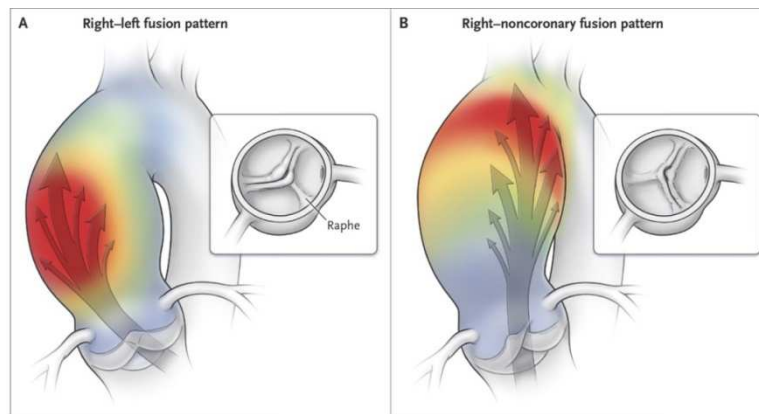


Figure 0.8 – Profil hémodynamique de l'éjection du sang durant la systole ventricule chez les patients porteurs d'une valve aortique bicuspide.

La présence d'un raphé entre les feuillets coronariens droit et gauche (A) ou feuillet coronarien droit et le feuillet non coronarien, représentant les deux formes de bicuspidies les plus fréquentes, oriente le jet d'éjection sanguin vers la paroi aortique. Ce jet excentrique est considéré comme un facteur menant à une dilatation progressive de la racine aortique ou de l'aorte proximale, en plus d'augmenter les risques de développer un anévrisme ou une dissection aortique.

Tirée de: Verma S. et Siu S.C., **Aortic Dilatation in Patients with Bicuspid Aortic Valve**, New England Journal of Medicine, 2014, 370:1920-1929.

Ce jet excentrique constituerait un facteur important dans la prédisposition à la dilatation, la dissection ou l'anévrisme de l'aorte proximale que l'on peut observer chez les BVA secondairement à un excès de stress pariétal induit par un jet non-laminaire^{18, 21-26}. Un anévrisme de l'aorte se définit comme un diamètre aortique >40 mm et se retrouve généralement au niveau de l'aorte ascendante proximale^{27, 28}.

Également, si on parlait auparavant de bicuspidie valvulaire congénitale isolée, de plus en plus d'évidences semblent démontrer que plusieurs autres structures seraient déficientes. Effectivement, les études histologiques ont pu démontrer que la BVA était accompagnée d'une expression anormale de la fibrilline-1 par les cellules musculaires lisses ainsi qu'une libération accrue de métalloprotéinases matricielles (MMP) au niveau de la **media de l'aorte (Figure 0.9)**. On observe également une rupture de la matrice secondaire à la fragmentation lamellaire de l'enveloppe de collagène et d'élastine. Conséquemment, la media des patients avec BVA présente une **intégrité architecturale perturbée conduisant à une friabilité accrue de l'aorte**^{15, 18, 29-32}.

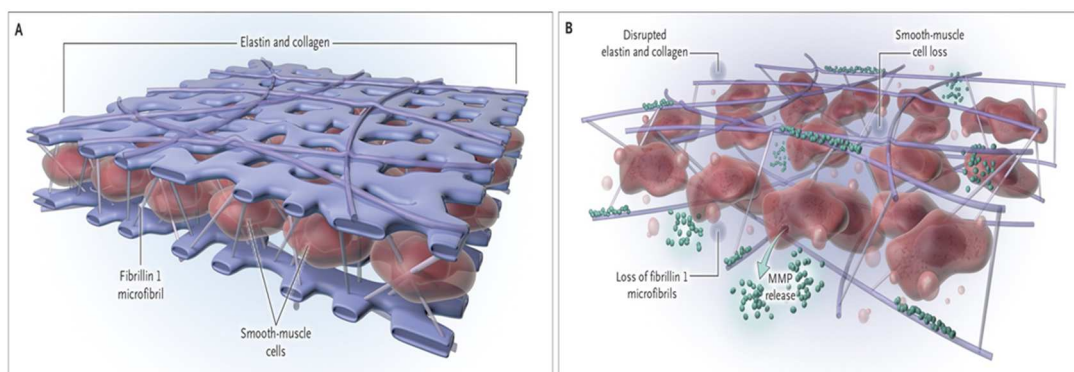


Figure 0.9 – Architecture de la matrice extracellulaire de la media artérielle de la paroi aortique.

Comparaison des composantes et architectures de la matrice extracellulaire de la paroi aortique d'un patient porteur d'une valve aortique tricuspide normale (A) et d'un patient porteur d'une valve aortique bicuspidie congénitale (B).

Tirée de: Verma S. et Siu S.C., **Aortic Dilatation in Patients with Bicuspid Aortic Valve**, New England Journal of Medicine, 2014, 370:1920-1929.

D'autres études ont également relevé des différences significatives quant à l'architecture du myocarde dont la non-compaction du ventricule gauche³³⁻³⁹. Considérant l'étendue des atteintes et complications associées à la BVA, la communauté scientifique parle désormais de **syndrome de bicuspidie congénitale**⁴⁰⁻⁴³.

1. LES MALADIES VALVULAIRES AORTIQUES

Comme mentionné dans la section précédente, la valve aortique est essentielle pour une circulation sanguine efficace. L'ensemble des pathologies touchant la valve aortique se nomme les **maladies valvulaires aortiques (MVA)**. De nos jours, l'ensemble des MVA arrivent au 3^e rang des maladies cardiovasculaires les plus prévalentes dans les pays industrialisés après l'hypertension artérielle et la maladie coronarienne arrivant respectivement au premier et second rang. De plus, les MVA représentent la seconde indication en fréquence de chirurgie cardiaque, après la chirurgie de pontage aorto-coronarien, et comptent pour 10 à 20% de toutes les procédures de chirurgie cardiaque en Amérique du Nord^{44, 45}. Bien que d'étiologies variées, il est possible de les regrouper en deux grandes classes selon leur présentation clinique: la **sténose aortique** et l'**insuffisance aortique**⁴⁶.

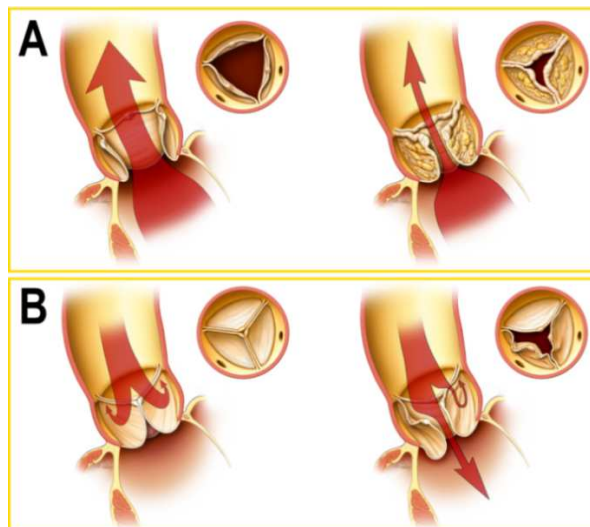


Figure 1.1 – Représentation des profils hémodynamiques caractéristiques des maladies valvulaires aortiques.

A) La sténose aortique représente une diminution de l'ouverture de la valve aortique en systole, provoquant une baisse de l'éjection du sang; B) L'insuffisance aortique se caractérise par une défaillance de la fermeture étanche de la valve et, conséquemment, un reflux sanguin dans le ventricule gauche en diastole.

Tirée de: Baylor College of Medicine – Heart Valve Disease and Surgery,
<https://www.bcm.edu/healthcare/care-centers/cardiothoracic/procedures/>

La **sténose aortique (SA)** se présente comme un rétrécissement de l'ouverture des feuillets de la valve aortique au moment de la systole ventriculaire (**Figure 1.1A**). L'augmentation de la résistance à l'éjection du sang entraîne alors une augmentation du travail du cœur. Lorsque suffisamment sévère, la SA peut dépasser les capacités compensatoires du VG et aboutir ultimement à une diminution de l'apport sanguin à l'organisme et une incapacité du cœur à

adéquatement adapter son débit circulatoire en fonction des besoins métaboliques. La SA est la maladie valvulaire aortique la plus commune⁴⁷. L'**insuffisance aortique (IA)** – également appelée régurgitation aortique – se présente comme un défaut de coaptation des feuillets qui se traduit par un reflux de sang provenant de l'aorte vers le ventricule gauche au moment de la diastole ventriculaire (**Figure 1.1B**). Ce défaut d'étanchéité de la valve engendre donc un écoulement à rebours du sang, diminuant l'efficacité du travail cardiaque⁴⁸.

Ensemble, les sténoses et insuffisances aortiques sont devenues un lourd fardeau de santé publique. Les MVA sont majoritairement des maladies chroniques progressives sur plusieurs décennies^{49, 50} (**Figure 1.2**). Elles touchent plus de 10% de la population mondiale et **3-5% des individus âgés de plus de 65 ans** présentent une MVA au stade modéré ou sévère^{9, 51-54}. De plus, ce nombre est appelé à augmenter davantage avec le vieillissement de la population ainsi que l'amélioration de l'espérance de vie des individus. Les populations plus jeunes peuvent aussi être touchées par ces maladies, mais elles sont souvent d'étiologies différentes. La prévalence est cependant moindre avec environ 1-2% des moins de 65 ans souffrants de MVA sévères^{9, 55, 56}.

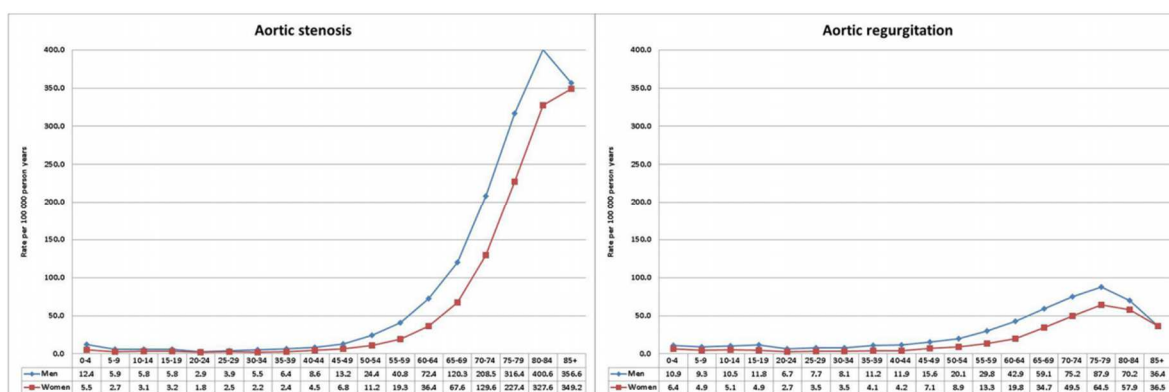


Figure 1.2 – Taux d'incidence des maladies valvulaires aortiques sténosantes et régurgitantes en fonction des strates d'âges de la population.

Tirée de: Andell et al. **Epidemiology of valvular heart disease in a Swedish nationwide hospital-based register study**, Heart, 2017.

En clinique, on rencontre le plus souvent la prédominance de l'une des deux maladies valvulaires avec présence concomitante de l'autre à différents niveaux de sévérité⁵⁵. Cela dit, la SA demeure la MVA la plus prévalente avec un taux d'incidence atteignant 350-400 cas/100 000 personnes-années au-delà de 80 ans d'âge, alors que l'IA atteint plutôt 50-100 cas/100 000 personnes-années⁵⁰ (**Figure 1.2**). Cependant, afin de faciliter la compréhension de chacune d'elles, ces deux types d'atteintes de la valve seront détaillés séparément dans la section subséquente.

1.1 La sténose aortique

1.1.1 Physiopathologie

La sténose valvulaire aortique se caractérise par une **diminution marquée de l'ouverture de la valve durant la systole** ventriculaire. Cette réduction de mobilité de la valve provient de trois principales étiologies : la **maladie valvulaire calcifiante**, la **maladie rhumatismale** et la **bicuspidie valvulaire congénitale**⁵⁷ (Figure 1.3).

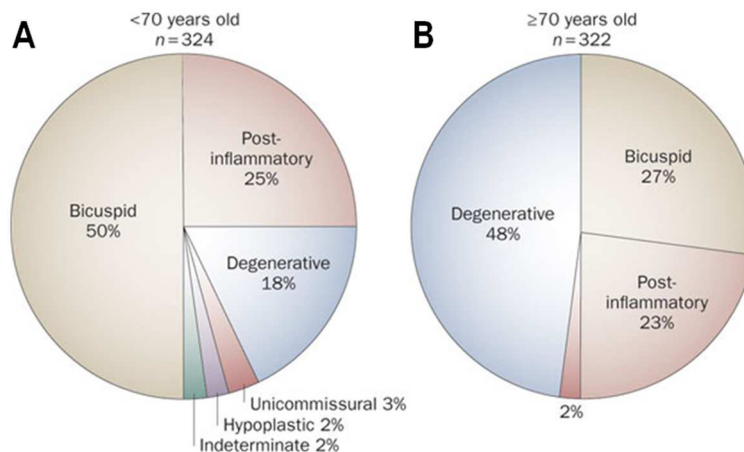


Figure 1.3 – Origines étiologiques de la maladie valvulaire aortique sténosante en fonction de l'âge du patient.

A) Chez les individus de jeunes âges (<70 ans), la sténose aortique est majoritairement causée par une valve bicuspide, malformation valvulaire congénitale de la valve aortique; B) Chez les patients plus âgés (>70 ans), la sténose aortique dégénérative calcifiante devient l'étiologie prédominante. La prévalence de la maladie rhumatismale (ou post-inflammatoire) demeure similaire selon l'âge du patient.

Tirée de: Chikwe, J. et al. **Prosthetic valve selection for middle-aged patients with aortic stenosis**, Nat Rev Cardiol. 2010.

La **maladie valvulaire calcifiante** est la cause la plus fréquente de sténose aortique chez les individus plus âgés. Il s'agit d'une réduction lentement progressive de la mobilité des feuillets de la valve aortique au fil des décennies. Durant longtemps la sténose aortique était considérée comme une maladie dégénérative et passive. Or, les récentes découvertes ont permis de prouver que la sténose aortique est bel et bien un **processus actif**^{7, 58}. Bien que le processus demeure nébuleux, il est bien établi que l'obstruction est traditionnellement générée par un processus actif complexe d'altérations histologiques des feuillets de la valve qui peut être résumé en une **réaction inflammatoire médiée par une infiltration de lipides oxydés, une production excessive de matrice extracellulaire, du remodelage de type fibrotique ainsi qu'une accumulation de dépôts calciques dans la fibrosa**^{6, 59-61} (Figure 1.4). Tous ensemble, ces processus pathologiques induisent un épaissement et une rigidification significative des feuillets de la valve aortique, limitant

son ouverture durant l'éjection du sang. Plusieurs facteurs de risques ont été mis en évidence dans la sténose aortique calcifiante, qu'ils soient d'ordre démographique (l'âge, le sexe masculin, l'origine caucasienne) ou métabolique (tabagisme, dyslipidémie, diabète ou syndrome métabolique, insuffisance rénale, etc.). Plus récemment, avec l'avènement des études d'associations génétiques pangénomiques (traduit de l'anglais *genome-wide association study*), il a été possible d'établir une corrélation entre certaines mutations ou certains génotypes et le développement de la SA. Entre autres, NOTCH1, les gènes codant pour la lipoprotéine (a) et le récepteur aux LDL ont tous été positivement associés à une incidence plus marquée de la maladie. De façon intéressante, plusieurs **facteurs de risques sont communs à ceux associés à la maladie coronarienne athérosclérotique**⁶²⁻⁶⁷. Or, la physiopathologie de ces maladies demeure distincte.

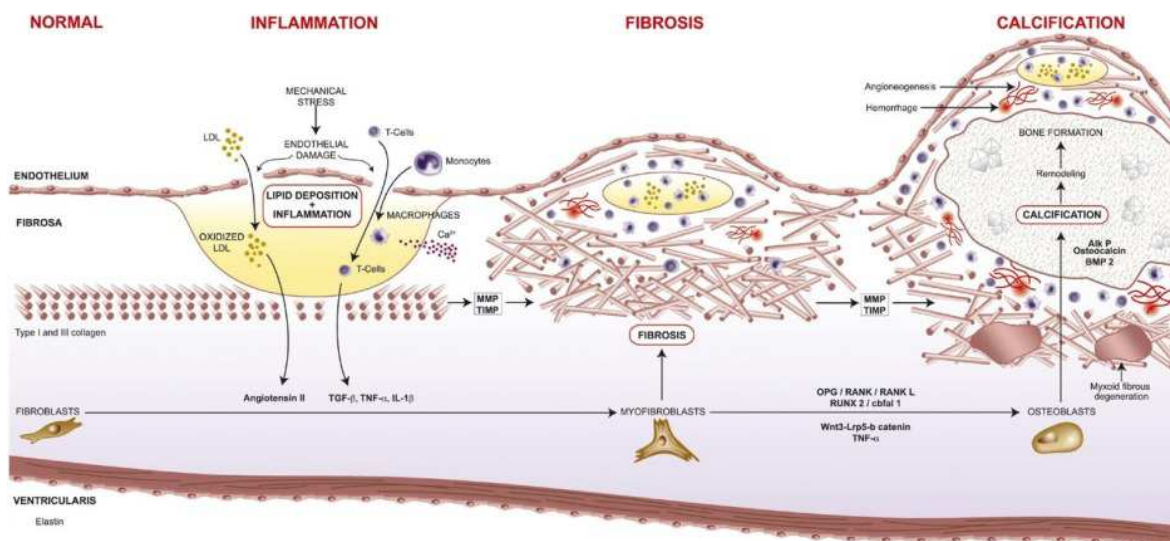


Figure 1.4 – Sommaire de la physiopathologie de la maladie valvulaire aortique sténosante calcifiante.

La sténose aortique calcifiante débute par une lésion endothéliale engendrant une réaction inflammatoire médiée par des lipides oxydés. Suivant l'inflammation chronique, un processus de fibrocalcification s'entame et progresse au cours des décennies de la vie du patient.

Tirée de: Dweck et al. **Calcific Aortic Stenosis: A Disease of the Valve and the Myocardium**, J Am Coll Cardiol. 2012;60(19):1854-1863.

En ce qui a trait à la **maladie rhumatismale**, il a été démontré que la sténose serait plutôt due à une altération de la structure de la valve aortique par l'entremise d'une **attaque auto-immune**. Suite à une infection par *streptococcus*, le système immunitaire produit une réaction inflammatoire caractérisée par la production d'anticorps monoclonaux qui cible la structure moléculaire de l'agent infectieux. Malheureusement, ces mêmes anticorps ciblent également les cellules superficielles de la valve aortique par **mimétisme moléculaire de l'antigène infectieux**. Avec les années, la reconnaissance et les attaques auto-immunes à bas bruits induisent une **fusion progressive des**

commissures des feuillets ainsi qu'un épaissement significatif des feuillets, menant ultimement à une ouverture limitée de la valve. Il est à noter qu'on observe une **baisse majeure de cette étiologie** de SA dans les pays développés depuis les années 1970, suivant l'amélioration des services de santé et de la prise en charge des patients atteints de maladies rhumatismales^{68, 69}. Cependant, elle demeure à ce jour la cause primaire de SA dans les pays en voie de développement⁶⁹⁻⁷¹.

Finalement, les **malformations valvulaires aortiques congénitales**, telle que la BVA, ont été démontrées comme étant des étiologies importantes de SA, particulièrement chez les patients âgés de <70 ans^{15, 72, 73}. En effet, la présence d'une valve bicuspidie ou même unicuspidie entraîne un profil de stress hémodynamique accru sur la valve et cause donc une sténose aortique significative plus rapidement. La présence d'un raphé commissural complet ou incomplet accélère également la survenue de la SA sévère par la diminution naturelle de l'amplitude d'ouverture des feuillets de la valve. Par ailleurs, il a été démontré que les patients porteurs de BVA se présentent avec une SA sévère **entre 10 et 20 ans plus tôt** que les patients porteurs d'une valve tricuspide classique et nécessitent régulièrement une intervention chirurgicale plus précocement^{16, 17, 74}.

1.1.2 Histoire naturelle de la maladie

La sténose aortique calcifiante, étiologie la plus fréquente de sténose aortique, est une maladie progressive qui survient naturellement chez les patients présentant les facteurs de risques. Le premier stade de la maladie se nomme la sclérose aortique. Elle se caractérise par un léger processus d'épaississement de la valve, mais sans présence d'obstruction significative à l'éjection du sang. La sclérose aortique devient sténose aortique lorsqu'une obstruction, légère, modérée ou sévère, est objectivable. Cette transition de sclérose à sténose se produit chez environ 10 à 15% des patients, le plus souvent dans les cinq années suivant le diagnostic de sclérose^{75, 76}. À mesure que les processus pathologiques se poursuivent, l'obstruction devient de plus en plus marquée. Par le biais de mécanismes compensatoires (voir section 1.3), le cœur parvient néanmoins à adapter son débit cardiaque et le patient demeure donc **asymptomatique durant une longue période** de temps pouvant durer plusieurs décennies. Lorsque les mécanismes sont outrepassés et que la compensation devient insuffisante, le patient entame la phase symptomatique de la maladie. Les symptômes les plus souvent rapportés comportent une baisse significative de la résistance à l'exercice, de la dyspnée et de l'angine d'effort ou même de repos, des lipothymies ainsi que des syncopes. Parfois, la mort subite peut s'avérer être la première manifestation de la maladie

sténosante. Au stade sévère et symptomatique de la SA, la survie des patients est franchement menacée. En absence de prise en charge, on observe une mortalité pouvant atteindre 50% à deux ans et 80% à 5 ans suivant l'apparition des symptômes⁷⁷ (Figure 1.5).

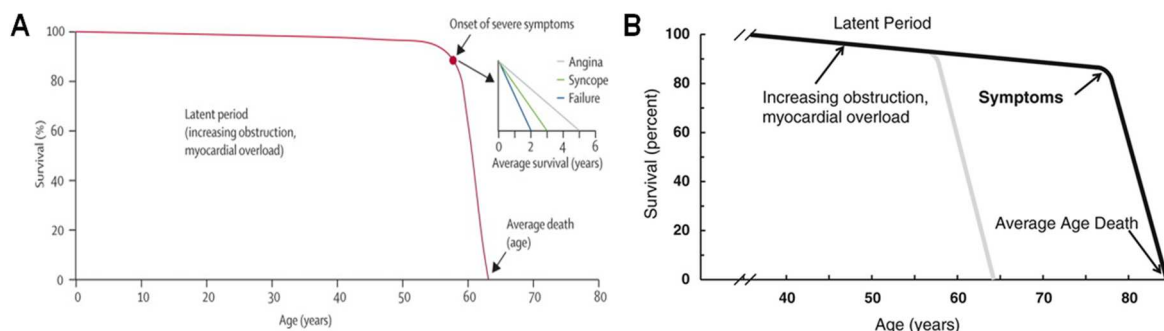


Figure 1.5 – Évolution du taux de survie des patients souffrant de sténose aortique en fonction de l'âge.

A) Durant plusieurs décennies, la progression de l'obstruction de la valve aortique demeure asymptomatique et n'affecte pas significativement la mortalité. Cependant, lorsque les symptômes reliés à la maladie se manifestent, la mortalité s'accroît de façon importante en quelques années seulement; B) Mise à jour de la figure A prenant en considération la réduction drastique de l'étiologie inflammatoire et la prédominance actuelle de l'étiologie calcifiante de la sténose aortique.

Tirée de: A) Carabello, B.A. et Paulus, W.J., **Aortic stenosis**, Lancet, 2009, 373(9667);956-966. B) Tirée de: Blase A Carabello. **Introduction to aortic stenosis**. Circ Res 2013 Jul 5;113(2):179-85:

1.2 L'insuffisance aortique

1.2.1 Physiopathologie

L'insuffisance valvulaire aortique se caractérise un **reflux sanguin depuis l'aorte vers le VG en raison d'une mauvaise coaptation des feuillets** de la valve aortique. Contrairement à la sténose aortique, l'insuffisance aortique présente une quantité appréciable d'étiologies différentes. Cette perméabilité peut provenir de *i)* une **destruction structurelle de la valve** ou d'une ou de plusieurs de ses composantes (ex.: endocardite infectieuse, trauma, rupture d'un feuillet valvulaire); *ii)* d'un **élargissement de la racine aortique** empêchant la coaptation efficace (ex.: dilatation/anévrisme de la racine aortique ou de l'aorte ascendante proximale, dissection aortique, syndrome de Marfan [maladie génétique autosomique dominante altérant l'adhésion de la matrice extracellulaire de la valve aortique et/ou de la media vasculaire]); ou encore *iii)* d'une **déformation des feuillets** (ex.: sténose aortique, redondance tissulaire d'une bicuspidie valvulaire, dégénérescence myxomateuse, fièvre rhumatismale)⁷⁸⁻⁸².

Parmi ce large éventail d'origines pathologiques, plusieurs ont la particularité d'induire une IA de façon très rapide, voire fulgurante. Ces insuffisances aiguës sont majoritairement causées par la destruction d'un ou de plusieurs feuillets suite à endocardite infectieuse, une dissection aortique, une

rupture de feuillet ou suite à un traumatisme thoracique. Les insuffisances chroniques, quant à elles, proviennent plus fréquemment d'une malformation de la valve (telle la BVA) ou d'une dilatation progressive de la racine aortique. Mais qu'elles soient aiguës ou chroniques, une insuffisance importante impose une lourde surcharge de volume sur le VG. Si à l'échelle planétaire, l'étiologie principale demeure la maladie rhumatismale, on observe une forte tendance au déclin dans les pays occidentaux, à l'instar de la sténose aortique. En Amérique du Nord, les IA sont **principalement d'origines congénitales ou dégénératives**. On estime la prévalence de l'insuffisance aortique sous toutes ses formes, de légère à sévère, entre 2 et 30% de la population générale, quoique moins de 1% souffre du stade sévère de la maladie.

1.2.2 Histoire naturelle de la maladie

Le développement de l'insuffisance et de ses complications cardiovasculaires dépend majoritairement de son caractère aigu ou chronique ainsi que les répercussions ventriculaires qui en découlent.

L'IA chronique, à l'instar de la SA calcifiante, se présente par une phase de progression hémodynamique asymptomatique durant laquelle le VG parvient à compenser la surcharge de volume imposé par le flux rétrograde dans le ventricule. L'augmentation de la tension des fibres myocardique secondaire à cette surcharge de volume entraîne une activation d'une série de mécanismes neuro-humoraux menant à une hypertrophie excentrique du ventricule afin de compenser le surplus sanguin à chaque systole et de préserver les pressions ventriculaires dans des valeurs aux limites de la normale.

Malheureusement, l'activation constante de ces mécanismes compensatoires ponctuels induit un changement d'expression génique du myocarde. On observe alors une surproduction de fibronectine par les fibroblastes myocardiques et une réorganisation du collagène. Conséquemment, le muscle cardiaque progresse lentement vers un état de fibrose, réduisant considérablement sa compliance et sa capacité contractile⁸³ (**Figure 1.6**). Éventuellement, une **dysfonction ventriculaire diastolique puis systolique** sera observée si la source de la surcharge n'est pas traitée⁸³. Ce faisant, on observe une augmentation des pressions de remplissages du VG, entre autres à l'origine de la symptomatologie de l'IA. La progression de l'IA repose sur une combinaison de plusieurs variables interreliées incluant : la sévérité de l'IA, la présence d'une pathologie de la racine aortique et sa sévérité, ainsi que la réponse adaptative du VG^{82, 83}. De ce fait, une progression de la pathologie primaire de l'IA ou une progression de la pathologie de la racine aortique engendreront

toutes deux une exacerbation de l'IA, empirant le cercle vicieux de la dilatation et du remodelage adaptatif du VG secondaire à la surcharge de volume (voir section 1.3).

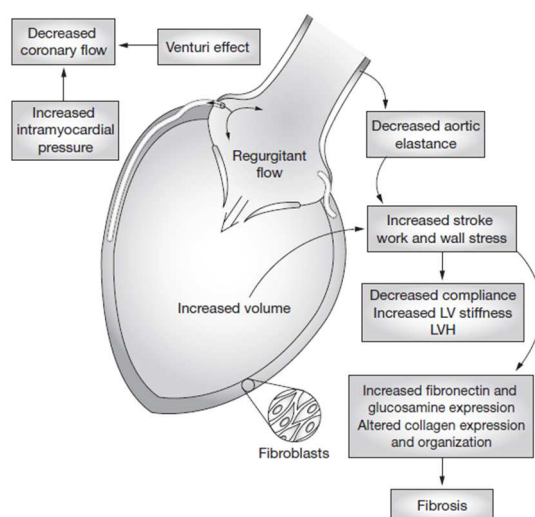


Figure 1.6 – Sommaire de la physiopathologie de la morbidité et de la mortalité associée à une insuffisance aortique significative.

Tirée de: Goldberg et Halperin, **Aortic regurgitation: disease progression and management**, Nature Clinical Practice, 2008, 5(5); 269-279.

Les études ont démontré que la survie devient significativement menacée lorsque la fonction ventriculaire est atteinte, lorsque les dimensions ventriculaires s'accroissent de façon importante ou si elle origine ou est compliquée par une endocardite infectieuse^{84, 85}. Cela dit, la mortalité reliée à une IA modérée ou sévère demeure bien en deçà de la mortalité rencontrée en présence de SA modérée ou sévère, se situant entre 2 et 30% à 5 ans^{82, 86-88}, témoignant d'une MVA moins morbide.

Cependant, les étiologies d'IA aiguës induisent une diminution rapide du volume circulant efficace. En raison de son caractère subit et fulgurant, les mécanismes compensatoires ne peuvent s'activer et un **tableau clinique dominé par des signes et symptômes d'insuffisance cardiaque gauche ou de choc cardiogénique** s'installe⁵⁴. En absence d'hypertrophie excentrique, l'augmentation de volume sanguin télédiastolique combinée à un diamètre ventriculaire inchangé entraîne une augmentation radicale des pressions de remplissage du VG. Cette pression est ensuite transférée à rebours dans la circulation pulmonaire et peut causer un oedème aigu du poumon et une insuffisance cardiaque globale^{82, 89}. Le pronostic de ce type d'IA est significativement inférieur aux étiologies d'IA chroniques, pouvant mener à une décompensation cardiaque rapide et, ultimement, une mort précoce si aucune prise en charge n'est effectuée⁹⁰.

1.3 Impact ventriculaire

Les maladies valvulaires aortiques engendrent des altérations hémodynamiques qui viennent, avec le temps, modifier les dimensions du ventricule gauche ainsi que ses fonctions systolique et diastolique. Les modifications ventriculaires ont pour but de compenser l'impact négatif du stress mécanique surajouté et affectent principalement deux concepts centraux de la physiologie normale : la précharge et/ou la post-charge.

1.3.1 Précharge du VG

La précharge est, par définition, le **degré d'étirement des myofibrilles** des cardiomyocytes avant le début de la systole ventriculaire. Elle peut donc être **représentée par la dimension du ventricule gauche** en fin de diastole et **estimée par le volume sanguin télédiastolique**. On associe la précharge à la **loi de Frank-Starling** qui stipule qu'une augmentation du degré d'étirement accroît la force maximale de contraction pouvant être générée par le ventricule⁹¹ (**Figure 1.7**). Par conséquent, cette force de contraction supérieure permet de compenser l'augmentation de volume sanguin et ainsi d'éviter l'accumulation de sang intraventriculaire. Une augmentation de la précharge se traduit conséquemment par une augmentation du volume sanguin contenu dans la cavité ventriculaire et ultimement par une augmentation du volume d'éjection.

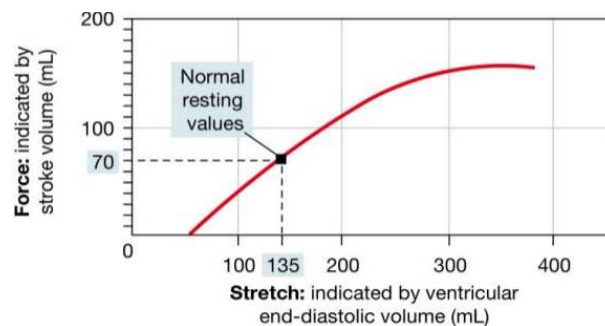


Figure 1.7 – Courbe de la loi hémodynamique de Frank-Starling.

L'augmentation de la force d'étirement des myofibrilles du ventricule gauche, estimée par le degré de relaxation myocardique et donc par le volume télédiastolique, entraîne une augmentation de la force d'éjection afin d'éjecter l'excès de sang et ainsi éviter l'accumulation intracavitaire. On observe cependant l'atteinte d'un plateau lorsque l'étirement des myofibrilles atteint sa capacité maximale où le chevauchement des microfilaments d'actine et de myosine diminue.

Tirée de: Dee Unglaub Silverthorn, **Human physiology: An integrated approach (7th ed) – Chapter 14: Cardiovascular physiology**, University of Texas, Austin, 2016.

En présence d'une augmentation prolongée de la précharge, dite surcharge de volume, on assiste alors à un réarrangement en série des sarcomères myocardiques. Cette réorganisation optimise le chevauchement des filaments d'actine et de myosine, produisant une contraction musculaire plus puissante pour compenser l'augmentation du volume télédiastolique. Cette

adaptation du ventricule correspond à une **hypertrophie dite excentrique** puisque la cavité ventriculaire s'élargit⁹² (Figure 1.8 et Figure 1.10B).

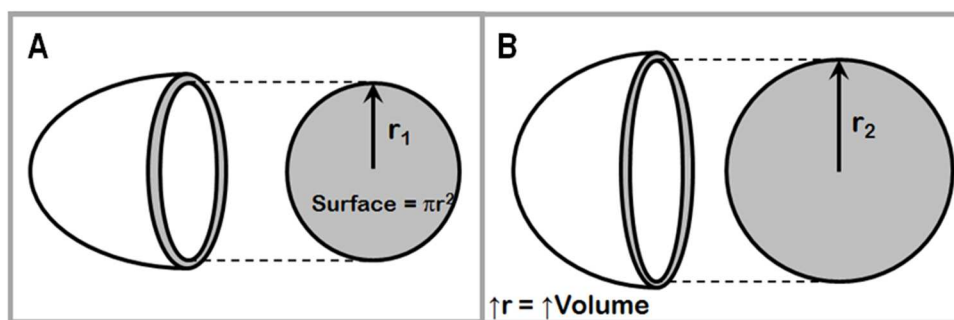


Figure 1.8 – Adaptation ventriculaire compensatoire à la suite d'une surcharge de volume chronique.

En présence d'une insuffisance aortique chronique significative, le diamètre intraventriculaire augmente afin de compenser la surcharge sanguine qui retourne dans le ventricule depuis l'aorte à chaque battement.

Adaptée de: Marie-Annick Clavel, **Nouvelles avenues dans le diagnostic et le traitement de la sténose aortique à bas débit**, Thèse doctorale, 2012, Université Laval.

Il est à noter que la courbe de la loi de Frank-Starling atteint cependant un plateau et présente un déclin de l'activité compensatoire au-delà d'un certain étirement (non présenté sur la figure). Cela s'explique par une perte de jonction efficace entre les fibres d'actine et de myosine qui vient à diminuer la capacité de contraction. Lorsque ce mécanisme de compensation se retrouve dépassé, on assiste normalement à un effondrement de la fraction d'éjection et une atteinte importante de la fonction systolique et diastolique du ventricule, menant souvent à l'insuffisance cardiaque. On associe typiquement **l'insuffisance aortique** à une augmentation chronique de la précharge conséquente au retour du volume de sang éjecté dans le ventricule.

1.3.2 Post-charge du VG

La post-charge, quant à elle, correspond à la force de résistance que le ventricule doit combattre durant l'éjection du sang dans la circulation systémique. Elle est estimée par la pression artérielle diastolique à l'état physiologique, mais également par le degré de sténose de la valve aortique à l'état pathologique. Effectivement, ces deux facteurs constituent les principaux acteurs causant une augmentation de la post-charge. Cette surcharge de pression oblige le ventricule à générer une contraction musculaire plus importante afin de dépasser les pressions majorées des systèmes vasculaire et valvulaire combinés et ainsi permettre l'ouverture de la valve aortique. Cette augmentation de pression à l'intérieur du VG cause une augmentation de la tension des parois ventriculaires selon l'équation de la loi de Laplace :

$$Tension\ pari\grave{e}tale = \frac{Pression * rayon^2}{(2 * Epaisseur)}$$

Pour compenser une hausse de la post-charge et maintenir une tension pari\grave{e}tale normale, on observe un r\^earrangement des sarcom\^eres myocardi-ques, en parall\^ele cette fois, ce qui augmente l'\^epaisseur du muscle cardiaque. Il s'agit alors d'une **hypertrophie dite concentrique**, puisque la cavit\^e ventriculaire est diminu\^ee par l'\^epaississement du myocarde⁹² (**Figure 1.9 et Figure 1.10C**). Ainsi, une plus grande force de contraction est g\^en\^er\^ee et permet au ventricule de combattre la post-charge augment\^ee. La **st\^enose aortique** et l'**hypertension art\^erielle** sont les deux pathologies classiquement associ\^ees \^a une augmentation chronique de la post-charge.

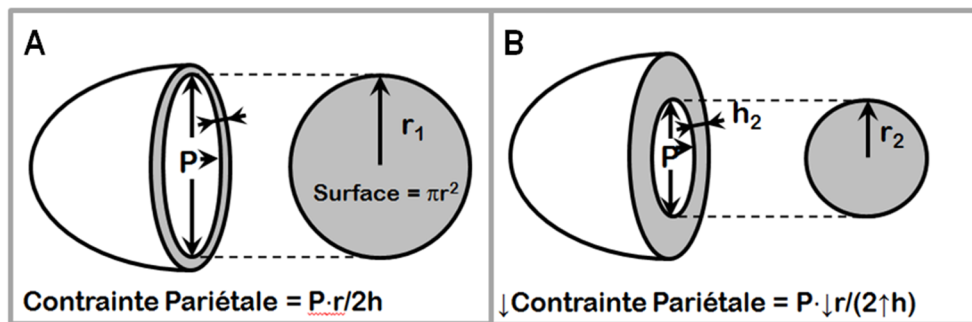


Figure 1.9 – Adaptation ventriculaire compensatoire \^a la suite d'une surcharge de pression chronique.
En pr\^esence d'une surcharge de pression chronique, la couche myocardique s'\^epaissit pour vaincre l'immobilit\^e de la valve (c.-\^a-d. st\^enose aortique) ou l'accentuation du diff\^erentiel de pression art\^erielle (c.-\^a-d. hypertension art\^erielle).
Adapt\^ee de: Marie-Annick Clavel, **Nouvelles avenues dans le diagnostic et le traitement de la st\^enose aortique \^a bas d\^ebit**, Th\^ese doctorale, 2012, Universit\^e Laval.

1.3.3 Remodelage adaptatif

Au cours des activit\^es quotidiennes, notre d\^ebit cardiaque et notre pression art\^erielle varient constamment et substantiellement. Par cons\^equent, il est imp\^eratif pour la survie que le syst\^eme cardiovasculaire parvienne \^a compenser les changements ponctuels et fr\^equents de la pr\^echarge et de la post-charge. Comme vu dans les sections pr\^ec\^edentes, le ventricule gauche est \^a m\^eme de poursuivre son travail en r\^epondant aux lois de Frank-Starling et de Laplace. Lorsque confront\^e \^a une surcharge persistante, cependant, le VG subit des modifications morphologiques lui permettant de compenser \^a plus long terme. Ces modifications sont les hypertrophies ventriculaires (**Figure 1.10**).

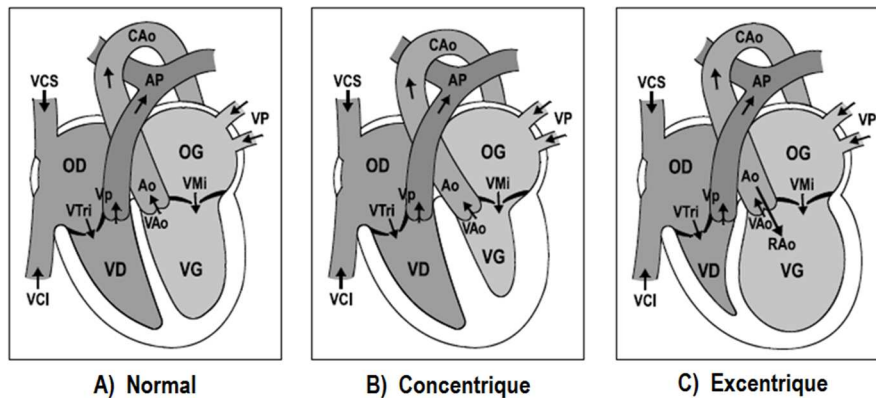


Figure 1.10 – Représentation du remodelage adaptatif d'un ventricule gauche sain (A) secondaire à une surcharge de pression chronique (B) ou une surcharge de volume chronique (C).

Tirée de: Jacques Couet (2014), *Santé cardiorespiratoire et obésité – Le cœur en mouvement*, Notes de cours, Université Laval.

Cependant, si ces mécanismes de compensation sont efficaces pour tamponner les changements hémodynamiques ponctuels, une activation constante de ces mécanismes induit des effets néfastes et toxiques par l'activation de mécanismes neuro-humoraux^{93, 94} (**Figure 1.11**).

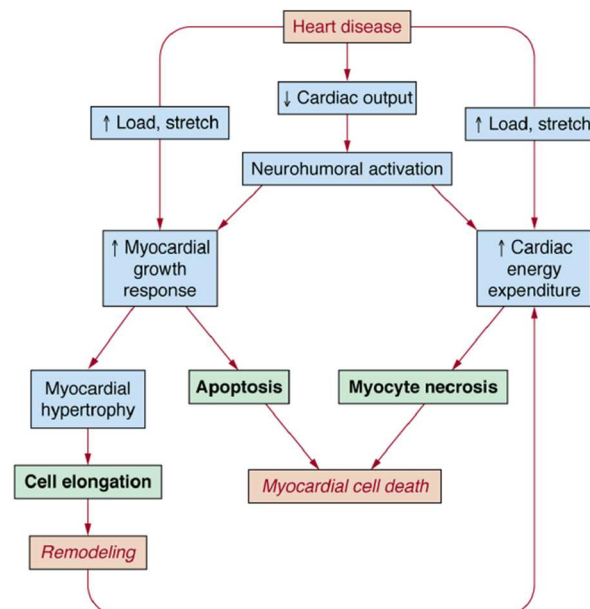


Figure 1.11 – Résumé des effets délétères toxiques de l'activation des voies neuro-humorales suite à une maladie valvulaire aortique sévère.

La présence d'une maladie cardiaque telle qu'une valvulopathie induit une augmentation de la charge ventriculaire suite à une hausse de la précharge et/ou de la post-charge. Afin d'alléger cette surtension pariétale, le cœur a recours à des mécanismes neuro-humoraux compensatoires complexes. Ceux-ci engendrent d'une part un remodelage hypertrophique du ventricule, mais une suractivation ou une activation chronique cause également la nécrose et l'apoptose des cardiomyocytes.

Adaptée de: Maack, C. Elter, T. et Bohm, M. **Beta-Blocker Treatment of Chronic Heart Failure: Comparison of Carvedilol and Metoprolol**, Medscape News & Perspective in Congestive Heart Failure; et Shah, M. Ali, V. **Pathophysiology and Clinical Spectrum of Acute Congestive Heart Failure**, Rev Cardiovasc Med, 2001;2:S2-S6.

Les mécanismes neuro-humoraux principaux sont regroupés dans le **système rénine-angiotensine-aldostérone (RAAS)**. L'activation des messagers chimiques de cette cascade cause une activation du récepteur AT₁ de l'angiotensine II, causant une augmentation du tonus sympathique, une augmentation de la pression sanguine (augmentation de la post-charge), une augmentation de la réabsorption hydrosodée augmentant le volume sanguin circulant efficace (augmentation de la précharge)⁹⁵. L'objectif physiologique primaire de ces voies hormonales est de **rétablir le débit cardiaque et la perfusion sanguine vitale**. Malheureusement, en présence d'une atteinte valvulaire, elles amènent des effets pervers par la création, à plus long terme, d'un cercle vicieux de stimulation du **processus fibrotique intramyocardique**⁹⁶⁻⁹⁸. C'est généralement à ce moment que la symptomatologie se fait ressentir et que la classe fonctionnelle du patient évolue négativement. Ce faisant, les valvulopathies, et plus spécifiquement une détérioration de celles-ci, représentent une **cause fréquente de décompensation cardiaque**⁹⁸ (Figure 1.12). Dans de telles situations, le traitement de l'insuffisance cardiaque consiste d'ailleurs d'une part au traitement de la valvulopathie causale de la décompensation, mais également en une pharmacothérapie visant à bloquer le système RAAS et à réduire ses impacts toxiques.

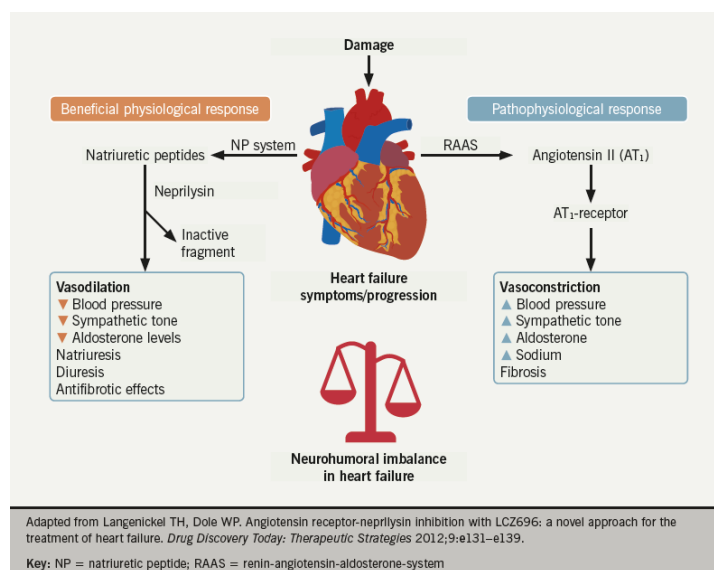


Figure 1.12 – Mécanismes neuro-humoraux impliqués dans la réponse cardiaque à une surcharge de pression ou de volume chronique.

Les mécanismes d'ajustements du volume sanguin et du débit cardiaque sont principalement régulés par le système rénine-angiotensine-aldostérone (RAAS). Tel que vu précédemment, l'activation des mécanismes neuro-humoraux, dont le système RAAS, est un facteur important dans le développement d'injures myocardiques et de progression vers l'insuffisance cardiaque.

Tirée de: Philip, L. et Kalra, P.R., **Neurohumoral activation in heart failure and the implications for treatment**, *Brit J Cardiol*, 2016;23(suppl 1):S1-S16.

1.4 Diagnostic et évaluation

Le diagnostic des MVA se fait le plus souvent de façon fortuite ou à la suite d'une consultation pour la survenue de symptômes reliés à ces maladies. Une fois le diagnostic posé et la sévérité déterminée, un suivi adapté est requis afin de surveiller l'évolution de la maladie elle-même, mais également l'évolution de ses répercussions sur le ventricule gauche.

1.4.1 Examen physique

Les premiers signes susceptibles d'évoquer une SA ou une IA peuvent être découverts lors d'un examen physique cardiaque complet. Toutefois, il est à rappeler que ces signes ont une bonne sensibilité, mais une **faible spécificité** pour les MVA. De plus, ils ne **témoignent pas fidèlement de la sévérité** de la maladie ni de ses répercussions et ils sont souvent **ardus à percevoir**, surtout par les évaluateurs moins expérimentés. Conséquemment, il est recommandé que toute suspicion significative de valvulopathie fasse l'objet d'une investigation approfondie (voir section 1.4.2).

1.4.1.1 Sténose aortique

À la palpation, l'augmentation de la pression nécessaire à l'éjection du sang entraîne un **retard du pouls carotidien** par rapport au pouls apexien, un retard du pouls brachio-radial ainsi qu'un **pouls parvus tardus** (pouls à montée lente et anacrotique, de faible intensité et plus tardivement) en raison de l'obstruction. À l'auscultation, un dédoublement paradoxal du B2 (second bruit cardiaque correspondant à la fermeture des valves sigmoïdes), une diminution du B2, un **clic d'éjection protosystolique** et un **souffle crescendo-decrescendo mésosystolique** au foyer aortique sont tous des signes pouvant être retrouvés chez un patient souffrant d'une sténose aortique. La **présence d'un B4** (bruit cardiaque surajouté secondairement à l'hypertrophie concentrique) est également possible. Comme toute autre valvulopathie, la sténose aortique est à même de faire décompenser un patient souffrant d'insuffisance cardiaque. Le patient peut conséquemment présenter de l'œdème des membres inférieurs, une tension veineuse centrale augmentée, un reflux hépatojugulaire positif et des signes de surcharge pulmonaire, ou simplement une baisse progressive de l'état général^{40, 99}.

1.4.1.1 Insuffisance aortique

Au niveau de l'insuffisance aortique, en raison de l'augmentation du volume télésystolique secondairement à la fraction sanguine régurgitante, on notera un **pouls bondissant avec montée**

rapide (pouls water hammer de Watson) et un **étalement du choc apexien** latéralement. Une **augmentation de la tension artérielle différentielle** (tension différentielle = TA systolique – TA diastolique), le signe de Quincke (pulsation artérielle visible au niveau du lit de l'ongle), un **souffle holodiastolique decrescendo** et la **présence d'un B3** (bruit cardiaque surajouté secondairement à l'augmentation de la précharge) sont d'autres signes typiques d'une IA. Une fois encore, l'IA est à même de faire décompenser un patient souffrant d'insuffisance cardiaque et le patient peut conséquemment présenter ces mêmes signes de façon concomitante^{40, 99}.

1.4.2 Échographie cardiaque

Pour une évaluation objective, reproductible et quantitative, l'échographie cardiaque demeure l'**outil d'investigation par excellence** pour les maladies valvulaires^{40, 84, 100}. Elle permet à la fois d'évaluer l'intégrité structurelle des valves et les dimensions des chambres cardiaques, de quantifier les paramètres hémodynamiques représentatifs de la sévérité des maladies valvulaires en plus d'évaluer l'impact ventriculaire des surcharges hémodynamiques. L'échocardiographie constitue une méthode d'investigation de choix de par son caractère non invasif et non douloureux, mais également par sa facilité d'accès, son faible coût, sa mobilité et permet d'obtenir des résultats immédiats avec une haute qualité de résolution temporelle et spatiale.

1.4.2.1 Survol de la technologie

Il s'agit d'une technique d'imagerie diagnostique non invasive qui utilise **des ultrasons** afin de visualiser et d'explorer les structures internes. Les images sont réalisées à l'aide d'un appareil échographique, d'une sonde émettrice d'ultrasons dirigés et d'une console informatique intégrée qui analyse les échos ultrasonores pour les transformer en images dynamiques. La traduction informatique des différents échos en images se base sur le concept voulant que l'échogénicité des tissus diffère les uns des autres. Concrètement, les tissus solides, comme les os, renvoient efficacement les échos alors que les tissus mous et le sang sont moins échogènes. L'intégration des valeurs d'échogénicité est calculée et retransmise sous forme d'image montrant les différentes structures traversées par les ultrasons.

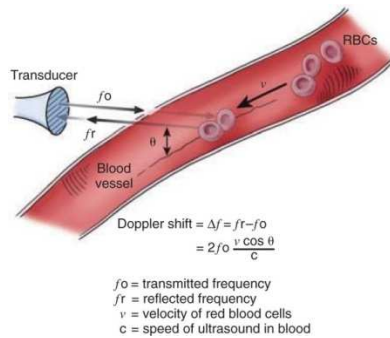


Figure 1.13 – Schématisation de l'effet Doppler dans la quantification des mouvements du sang.

Puisque le sang comporte une forte densité de globules rouges en perpétuel déplacement, les ultrasons émis par la sonde échographique sont accélérés ou ralentis selon leur mouvement suivant le principe de l'effet Doppler. La sonde émettrice analyse ensuite les temps d'émission et de réponse des ultrasons et peut estimer la vitesse de déplacement du sang par conversion mathématique.

Adaptée de: Oh JK, Seward JB, Tajik AJ: **The Echo Manual**. 3rd ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2006.

En couplant l'échographie avec l'effet **Doppler**, il est possible de quantifier les déplacements du sang ainsi que la vitesse maximale qu'atteignent les globules rouges en traversant la valve aortique¹⁰⁰⁻¹⁰² (**Figure 1.13**). Les images dynamiques permettent également d'évaluer la fonction et l'intégrité des appareils valvulaires et de la capacité contractile du myocarde en temps réel.¹⁰⁰ (**Figure 1.14**).

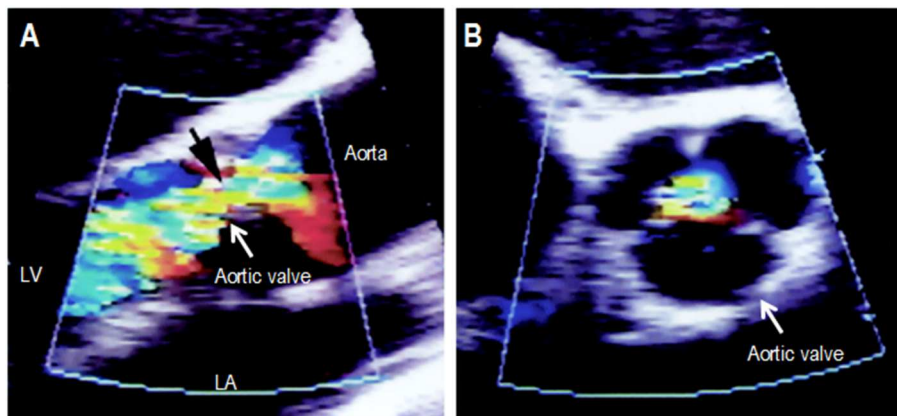


Figure 1.14 – Visualisation échocardiographique d'une insuffisance de la valve aortique.

Échocardiogramme montrant une insuffisance valvulaire aortique significative en vue parasternale long axe (A) et parasternale court axe (B).

Adaptée de: Bekeredjian, R. et Grayburn, P.A. **Valvular Heart Disease – Aortic regurgitation**, Circulation, 2005;112:125-134.

L'utilisation de l'échocardiographie comme outil diagnostique primaire est recommandée dans les guides de pratique clinique afin d'évaluer et quantifier le grade de sévérité des maladies valvulaire selon une **approche multiparamétrique** ainsi qu'une **approche multifenêtre**

(parasternale gauche, apicale, parasternale droit, suprasternale, long axe et court axe) afin d'optimiser la visualisation de la sévérité maximale de la maladie.

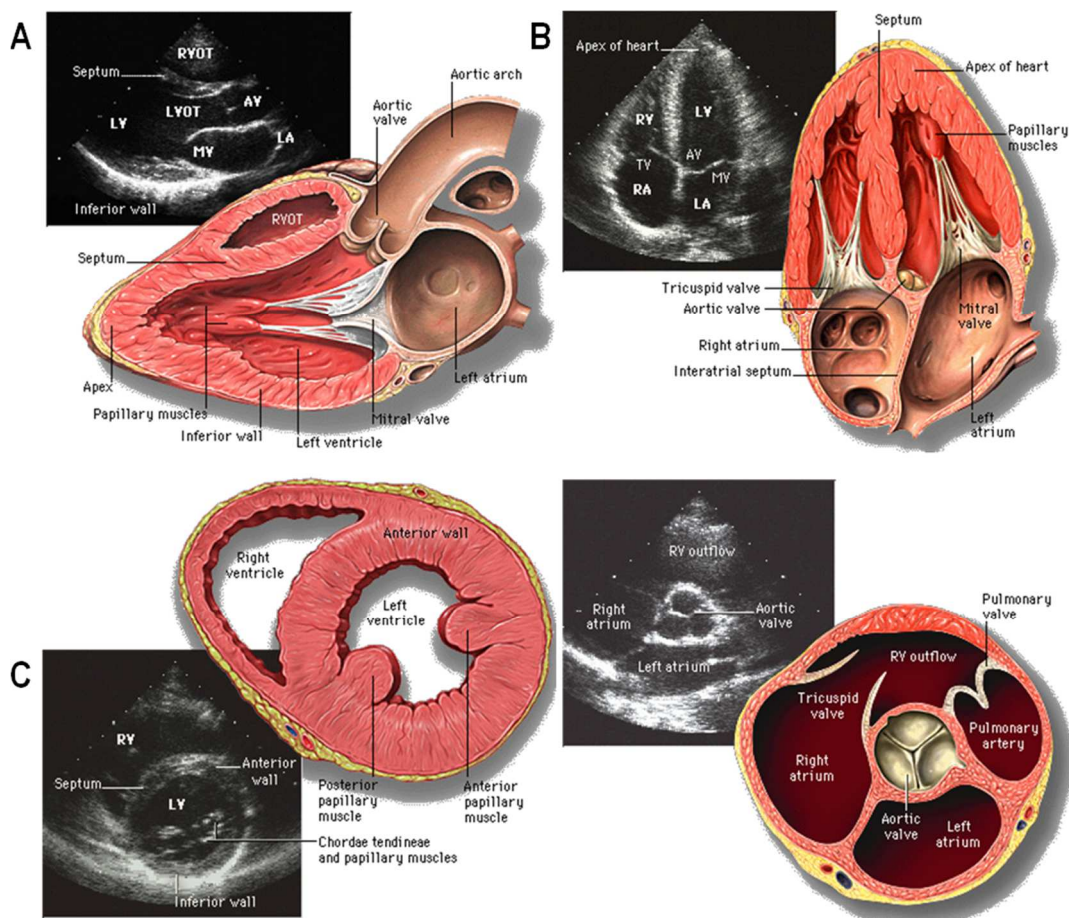


Figure 1.15 – Fenêtres radiologiques standards en échocardiographie transthoracique.

A. La vue parasternale gauche long axe permet de visualiser les cavités ainsi que les valves du cœur gauche. B. La vue apicale 4 chambres permet de visualiser les chambres cardiaques gauches et droites et donne une appréciation de la dynamique et de l'intégrité de celles-ci. C. La vue parasternale gauche court axe s'obtient par une rotation de 90° de la sonde échographique depuis la vue parasternale gauche long axe et donne une image perpendiculaire au VG. Elle permet de visualiser les parois myocardiques du VG ainsi que les muscles papillaires (image de gauche) en plus de bien visualiser l'anatomie et la physiologie de la valve aortique (image de droite).

Adaptée de: Patrick J. Lynch. **Heart normal transthoracic echocardiography views**, Yale University Center for Advanced Instructional Media Medical Illustrations, 2006.

1.4.3 Diagnostic de la sténose aortique

En se basant sur les plus récents guides de pratique médicale, la sévérité de la sténose aortique s'évalue et se grade selon **trois critères** classiques : la **vitesse maximale du sang dans l'aorte (V_{Max})**, le **gradient transvalvulaire aortique moyen (GM)** et l'**aire valvulaire aortique efficace (AVA)** et AVAi lorsque normalisée pour la surface corporelle du patient)^{102, 103} (**Figure 1.16**).

	Units	Formula / Method	Cutoff for Severe	Concept	Advantages	Limitations
AS jet velocity 8-10, 12	m/s	Direct measurement	4.0	Velocity increases as stenosis severity increase.	Direct measurement of velocity. Strongest predictor of clinical outcome.	Correct measurement requires parallel alignment of ultrasound beam. Flow dependent.
Mean gradient 8-10	mm Hg	$\Delta P = \sum 4v^2 / N$	40 or 50	Pressure gradient calculated from velocity using the Bernoulli equation	Mean gradient is averaged from the velocity curve. Units comparable to invasive measurements.	Accurate pressure gradients depend on accurate velocity data. Flow dependent
Continuity equation valve area 16, 17, 23	cm ²	$AVA = (CSA_{LVOT} \times VTI_{LVOT}) / VTI_{AV}$	1.0	Volume flow proximal to and in the stenotic orifice is equal.	Measures effective orifice area. Feasible in nearly all patients. Relatively flow independent.	Requires LVOT diameter and flow velocity data, along with aortic velocity. Measurement error more likely.

AS: aortic stenosis; AVA: continuity-equation-derived aortic valve area; CSA: cross-sectional area; LVOT: LV outflow tract; N: number of instantaneous measurements; ΔP : mean transvalvular systolic pressure gradient; v: velocity of AS jet in the aorta; VTI: time-velocity integral.

Figure 1.16 – Mesures diagnostiques de la sévérité de la sténose aortique obtenues par échocardiographie-Doppler.

Tirée de: Baumgartner, M.D. et al. **Echocardiographic Assessment of Valve Stenosis: EAE/ASE Recommendations for Clinical Practice**, J Am Soc Echocardiogr, 2009;22(1):1-23.

La V_{Max} possède l'avantage d'une mesure directe et il est ensuite possible d'appliquer l'équation modifiée de Bernouilli pour déterminer le gradient transvalvulaire moyen au cours de la systole (GM) :

$$\Delta P \text{ (GM)} = 4(V_{Max2}^2 - V_{Max1}^2)$$

où P est le gradient moyen de pression entre la chambre de chasse du ventricule gauche et l'aorte au cours de la systole ventriculaire, V_{Max2} est la vitesse maximale du sang dans l'aorte obtenue par Doppler continu et V_{Max1} est la vitesse maximale du sang dans la CCVG obtenue par Doppler pulsé.

Ce paramètre est dérivé du principe de dynamique des fluides soutenant que plus un passage ou un orifice se rétrécit tout en gardant la même pression en amont, la vitesse d'écoulement en aval de l'obstruction sera supérieure à la vitesse d'écoulement en amont de l'obstruction. Pour obtenir le GM, il suffit de tracer la courbe des vitesses obtenues durant la mesure en temps réel de la V_{Max} sur un échocardiogramme de Doppler continu dans l'aorte (**Figure 1.17**).

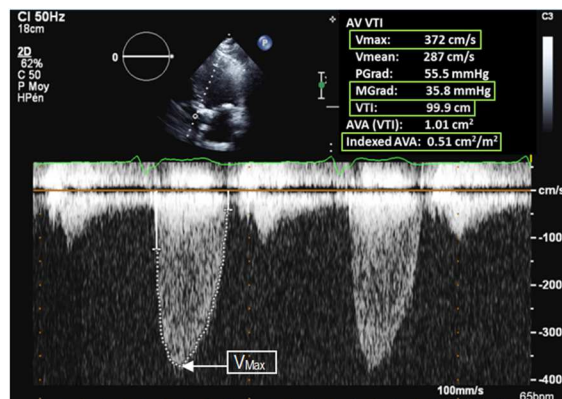


Figure 1.17 – Tracé du gradient moyen sur un échocardiogramme en Doppler continu de l'aorte proximale.

De par leur importance dans l'établissement de la sévérité véritable, il est essentiel d'obtenir les valeurs maximales d'accélération et de changement de pression au travers de la valve aortique. Pour ce faire, il est primordial de toujours imager le coeur sous plusieurs fenêtres échographiques. En combinant les différentes fenêtres acoustiques au cours de l'examen, on optimise la mesure de la V_{Max} et du GM. Pour finir, le dernier paramètre hémodynamique est l'aire valvulaire efficace, c'est-à-dire l'aire qui permet l'écoulement du sang¹⁰⁴ (**Figure 1.18**).

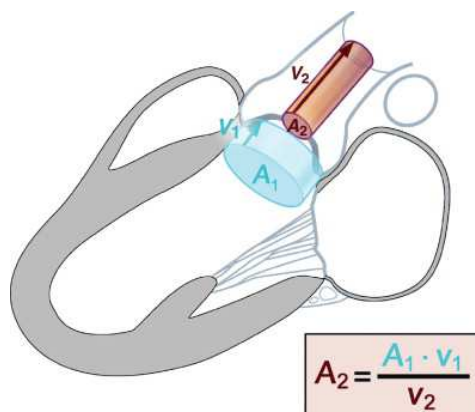


Figure 1.18 – Diagramme schématisant de l'équation de continuité utilisée pour calculer l'aire valvulaire aortique efficace dans la sténose aortique.

Tirée de: Baumgartner, M.D. et al. **Echocardiographic Assessment of Valve Stenosis: EAE/ASE Recommendations for Clinical Practice**, J Am Soc Echocardiogr, 2009;22(1):1-23.

Selon le principe de conservation de masse, on en conclut que le débit sanguin s'écoulant à travers la chambre de chasse du VG doit être identique au débit sanguin passant à travers l'orifice de la valve aortique sténosée. On peut donc en déduire l'équation suivante :

$$AVA = \frac{\pi * (CCVG/2)^2 * VTI_1}{VTI_2}$$

où AVA est l'aire valvulaire efficace estimée (aire de l'orifice sténosé), CCVG est le diamètre de la chambre de chasse du ventricule gauche mesurée au niveau de l'insertion des feuillets de la valve aortique, VTI_1 est l'intégrale temps-vélocité mesurée au niveau de la CCVG et VTI_2 est l'intégrale temps-vélocité mesurée au niveau de l'aorte.

En combinant ces trois critères hémodynamiques, la sévérité de la sténose aortique peut être quantifiée. Selon les plus récents guides de pratique clinique et de prise en charge des maladies valvulaires, une sténose aortique est considérée sévère lorsqu'elle présente une $V_{Max} > 4\text{m/s}$, un GM $\geq 40\text{mmHg}$ et/ou une $AVA \leq 1\text{cm}^2$ (ou $AVA_i \leq 0.6\text{cm}^2/\text{m}^2$)⁸⁴ (**Tableau 1.1**).

Tableau 1.1 – Paramètres diagnostiques caractérisant le niveau de sévérité de la sténose aortique.

Degré/sévérité d'obstruction	Aire valvulaire aortique efficace (AVA)	Aire valvulaire aortique efficace indexée (AVAi)	Gradient moyen (GM)	Vitesse maximale transaortique (V _{Max})
Léger	>1,5 cm ²	>0,9 cm ² /m ²	<25 mmHg	<3,0 m/s
Modéré	1,0-1,5 cm ²	0,6-0,9 cm ² /m ²	25-40 mmHg	3,0-4,0 m/s
Sévère	<1,0 cm ²	<0,6 cm ² /m ²	>40 mmHg	>4,0 m/s

1.4.4 Diagnostic de l'insuffisance aortique

L'évaluation de l'insuffisance aortique requiert également une approche multifenêtre afin d'optimiser la capture du flot rétrograde maximal. L'échographie Doppler couleur permet une visualisation directe du flot sanguin rétrograde au moment de la diastole. Pour une investigation quantitative, il est primordial d'utiliser une approche multiparamétrique pour avoir l'heure juste sur l'intensité et la sévérité de l'insuffisance. Les critères diagnostiques classiques de l'IA sont le **volume sanguin régurgitant en diastole (RVol)**, la **fraction régurgitante (FR)**, la **largeur du jet rétrograde (L_{jet})**, la **largeur de la vena contracta (VC)** ainsi que l'**aire efficace de l'orifice régurgitant (EROA)** (Figure 1.19). On peut calculer l'EROA, le volume régurgitante et la fraction du volume régurgitant à l'aide des l'équation suivantes :

$$\text{Aire d'orifice régurgitant (EROA)} = \frac{\text{RVol}}{\text{ITV}_{\text{Jet Régurg.}}}$$

$$\text{Fraction régurgitante (FR)} = \frac{\text{RVol}}{\text{Volum d'éjection du VG}} = \frac{\text{RVol}}{\text{Aire}_{\text{CCVG}} \times \text{ITV}_{\text{CCVG}}}$$

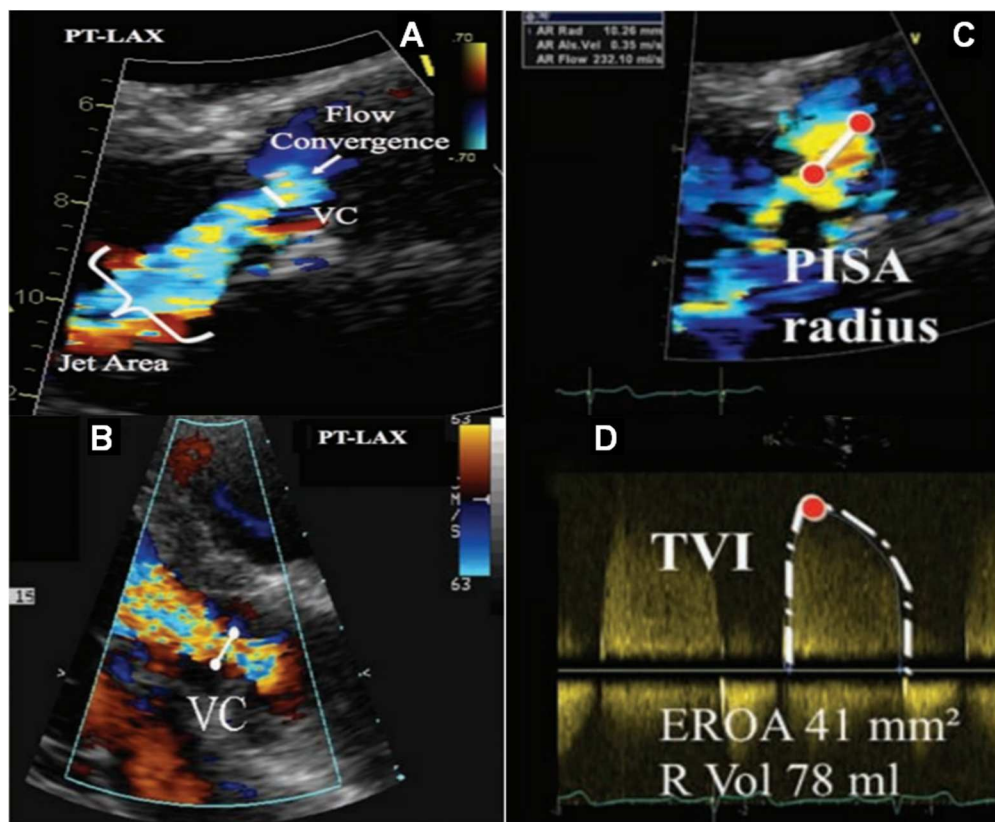


Figure 1.19 – Évaluation échocardiographique multiparamétrique de la sévérité hémodynamique de l'insuffisance valvulaire aortique.

A et B) On mesure la *vena contracta* (VC), qui correspond au plus petit diamètre du jet régurgitant, qui se trouve juste en amont de l'ouverture de la valve aortique ainsi que la largeur du jet de régurgitation aortique (L_{jet}). C) Dans la méthode PISA, on mesure le rayon hémisphérique de la zone d'accroissement progressive de la vitesse de régurgitation. D) Le Doppler continu du jet de régurgitation aortique donne l'intégral temps-vitesse et permet de calculer l'EROA à l'aide des équations de conversions et le volume régurgitant à l'aide de l'équation de continuité. On peut également calculer le volume régurgitant (RVol) en effectuant la soustraction du volume d'éjection de la CCVG au volume d'éjection calculée de la valve mitrale.

Selon les plus récents guides de pratique et de prise en charge des maladies valvulaires, l'insuffisance aortique sévère se caractérise par un RVol >60 mL à chaque battement cardiaque, une FR >50% du volume d'éjection, une L_{jet} >65% de la largeur du CCVG et un ERO >0,30 cm² (**Tableau 1.2**)⁸⁴. D'autres paramètres échocardiographiques peuvent appuyer le diagnostic et solidifier la détermination de la sévérité de l'insuffisance, mais ne figurent pas dans les critères diagnostiques des plus récents guides de pratiques. On retrouve notamment le temps de demi-pression, le degré d'augmentation des pressions de remplissage du VG, les dimensions télésystolique et télédiastolique du VG ainsi que la méthode PISA (*proximal isovelocity surface area*) qui permet de calculer l'ERO et le volume régurgitant^{82, 105}.

Tableau 1.2 – Paramètres diagnostiques caractérisant le niveau de sévérité de l'insuffisance aortique.

Degré de flot rétrograde	Volume régurgitant (RVol)	Fraction régurgitante (FR)	Largeur du jet (L_{jet})	Orifice régurgitant (ERO)
Léger (2/4)	<30 mL /syst.	<30% du VE_j	<25% du CCVG	<0,10 cm ²
Modéré (3/4)	30-59 mL /syst.	30-49% du VE_j	25-64% du CCVG	0,10-0,29 cm ²
Sévère (4/4)	>60 mL /syst.	>50% du VE_j	>65% du CCVG	>0,30 cm ²

2. TRAITEMENT ET PRISE EN CHARGE

Actuellement, malgré les développements majeurs dans le domaine de la cardiologie, **aucun traitement pharmacologique** ne permet de prévenir ni de ralentir la progression des maladies valvulaires aortiques. La seule prise en charge médicale consiste au traitement des facteurs de risque. Or, il a été clairement établi depuis plusieurs années que les MVA, lorsque sévères et symptomatiques, comportent un mauvais pronostic pour les patients avec une **mortalité variant entre 60 et 80% à deux ans suivant l'apparition des symptômes** en absence de prise en charge^{77, 106}. Le seul traitement ayant démontré une diminution significative de la mortalité et de la morbidité est le **remplacement de la valve aortique par voie chirurgicale (RVA) ou par voie percutanée (TAVI)**. Plusieurs études ont pu démontrer hors de tous doutes raisonnables les biens fondés de cette chirurgie qui améliorent la qualité et le devenir des patients souffrant de MVA symptomatiques^{77, 107} (**Figure 2.1**).

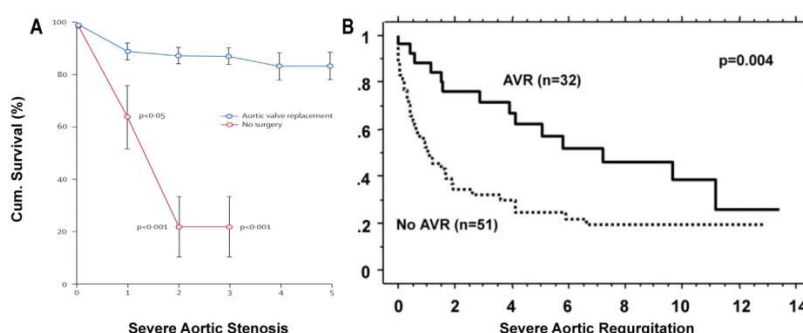


Figure 2.1 – Comparaison de la survie des patients souffrant de sténose aortique sévère (A) et d'insuffisance aortique sévère symptomatiques (B), lorsque pris en charge chirurgicalement ou traités médicalement.

Autant en sténose qu'en insuffisance aortique, le traitement conservateur s'accompagne d'une mortalité significativement supérieure que la prise en charge chirurgicale durant laquelle la valve aortique incompétente est remplacée par une prothèse.

Tirée de: A) Carabello, **Aortic Stenosis**, Lancet, 2009;373(9667) :956-966.; B) Khandhar et al. **Survival benefit of aortic valve replacement in patients with severe aortic regurgitation**, Ann of Thor Surg, 2009;88(3):752-6.

2.1 Recommandations de RVA

Chez les patients souffrants de MVA sévères, la référence en chirurgie dépend largement du potentiel morbide de la maladie et de la probabilité que le patient bénéficie de la procédure de RVA. Si la chirurgie a été démontrée comme étant un outil efficace pour réduire la mortalité, autant en sténose qu'en insuffisance aortique, cet avantage n'est pas retrouvé chez tous les patients. À ce jour, plusieurs **classes de recommandations** ont été émises afin de guider la prise de décision d'aller de

l'avant ou non avec la chirurgie. Ces mêmes recommandations se basent sur les évidences scientifiques actuelles en fonction de la robustesse des études.

2.1.1 Sténose aortique

Selon les plus récents guides de pratiques, une référence en chirurgie devrait être faite lorsqu'un patient souffrant d'une sténose aortique sévère présente également une symptomatologie objectivée de la maladie, une fonction ventriculaire abaissée (FEVG<50%) ou s'il présente une autre indication de chirurgie cardiaque concomitante. Toutes ces situations représentent une indication dite de classe I, soit la classe de recommandation la plus forte. Les patients souffrant d'une sténose aortique très sévère, d'une baisse de la tolérance à l'effort ou d'une sténose seulement modérée, mais avec une seconde indication chirurgicale présentent alors une classe IIa de recommandation⁸⁴ (Tableau 2.1).

Tableau 2.1 – Recommandations chirurgicales de la sténose aortique.

Recommandations	Classe
RVA est recommandé chez les patients symptomatiques avec SA sévère et GM>40mmHg qui présentent des symptômes spontanément ou suite à un test de provocation à l'effort (stade D1)	I
RVA est recommandé chez les patients asymptomatiques présentant une SA sévère (stade C2) et une FVEG <50%	I
RVA est indiqué chez les patients avec SA sévère (stades C ou D) devant subir une seconde intervention en chirurgie cardiaque	I
RVA est raisonnable chez les patients asymptomatiques présentant une SA très sévère (stade C1, V _{Max} >5,0 m/s) et un faible risque chirurgical	IIa
RVA est raisonnable chez les patients asymptomatiques (stade C1) avec SA sévère et une réduction de la tolérance à l'effort ou une baisse de tension artérielle à l'effort	IIa
RVA est raisonnable chez les patients symptomatiques présentant une SA sévère à bas débit-bas gradient et un FEVG <50% (stade D2) avec un test de provocation à faibles doses de dobutamine montrant une V _{Max} >4,0 m/s (ou GM >40 mmHg) et une AVA <1,0 cm ²	IIa
RVA est raisonnable chez les patients symptomatiques présentant une SA sévère à bas débit-bas gradient (stade D3) normotensifs et présentant une FEVG ≥50% si les évidences cliniques, hémodynamiques et anatomiques supportent l'obstruction valvulaire comme la cause la plus probable des symptômes	IIa
RVA est raisonnable chez les patients présentant une SA modérée (stade B, V _{Max} 3,0-3,9 m/s) devant subir une seconde intervention en chirurgie cardiaque	IIa
RVA peut être considéré chez les patients asymptomatiques présentant une SA sévère (stade C1) et une progression rapide de la maladie et un faible risque chirurgical	IIb

Traduit de: Nishimura, R.A. et al. **2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease**, J Am Coll Cardiol, 2014;63(22):e58-e185.

2.1.2 Insuffisance aortique

À l'instar de la sténose valvulaire aortique, un bénéfice du RVA a été démontré principalement chez les patients présentant une **insuffisance aortique sévère en présence d'une symptomatologie objectivée** de la maladie, une **baisse de la fonction systolique** ventriculaire (FEVG<50%) ou une **seconde indication de chirurgie** cardiaque concomitante. De plus, on reconnaît une classe IIa pour les patients montrant une dilatation ventriculaire sévère (diamètre VG en fin de systole >50 mm) et une classe IIb en présence d'une dilatation ventriculaire progressive (diamètre VG en fin de diastole >65 mm)⁸⁴ (**Tableau 2.2**).

Tableau 2.2 – Recommandations chirurgicales de l'insuffisance aortique.

Recommandations	Classe
RVA est indiqué chez les patients symptomatiques présentant une IA sévère indépendamment de la fonction systolique du VG (stade D)	I
RVA est indiqué chez les patients asymptomatiques présentant une IA sévère chronique et une dysfonction systolique du VG (FEVG <50%) (stade C2)	I
RVA est indiqué chez les patients présentant une IA sévère (stades C ou D) devant subir une seconde intervention en chirurgie cardiaque	I
RVA est raisonnable chez les patients asymptomatiques présentant une IA sévère avec fonction systolique du VG préservée (FEVG ≥50%) mais une dilatation sévère du VG (diamètre télésystolique du VG >50 mm, stade C2)	IIa
RVA est raisonnable chez les patients présentant une IA modérée (stade B) devant subir une seconde intervention en chirurgie cardiaque	IIa
RVA peut être considéré chez les patients asymptomatiques présentant une IA sévère et une fonction systolique du VG préservée (FEVG ≥50%, stade C1) mais une dilatation sévère et progressive du diamètre du VG (diamètre télédiastolique du VG >65 mm) et un faible risque chirurgical	IIb

Traduit de: Nishimura, R.A. et al. **2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease**, J Am Coll Cardiol, 2014;63(22):e58-e185.

2.2 Options thérapeutiques

En absence d'un traitement pharmacologique efficace, un acte médical est donc nécessaire et central dans la prise en charge des patients souffrants de MVA sévères. Ces interventions valvulaires peuvent être résumées en trois grandes catégories : **1) les plasties valvulaires**; **2) les procédures chirurgicales** de remplacement valvulaire aortique; et **3) les procédures endovasculaires** d'implantation d'une bioprothèse (TAVI) (**Figure 2.2**). En date de 2010, approximativement 90 000 prothèses valvulaires sont implantées annuellement aux États-Unis et près de 280 000 au niveau mondial. Selon la banque de données de la *Society of Thoracic Surgeons*, près de 80% des remplacements valvulaires aortiques sont effectuées à l'aide d'une

prothèse biologique. Une mince proportion (<5%), quoique grandissante, inclut les homogreffes, les autogreffes et les procédures endovasculaires¹⁰⁸.

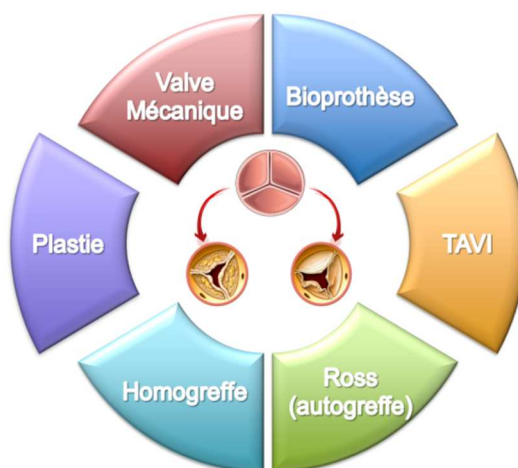


Figure 2.2 – Options thérapeutiques pour le traitement des maladies valvulaires aortiques.

2.2.1 *Plastie valvulaire*

Dans un premier temps, lorsque la valve native du patient conserve une intégrité acceptable, une réparation de la valve, ou valvuloplastie, peut et devrait être envisagée. La plastie valvulaire consiste en une chirurgie de préservation de la valve native qui est principalement utilisée en insuffisance aortique, puisque la présence de sténose de la valve aortique rend la procédure inefficace et donc, contre-indiquée à son exécution^{109, 110} (**Figure 2.3**). Conséquemment, les plasties sont majoritairement réservées aux patients atteints de **i) anévrisme de la racine aortique ou de l'aorte ascendante avec feuillets valvulaires sains; ou ii) insuffisance valvulaire aortique isolée**^{111, 112}. Les études ont démontré des résultats très satisfaisants^{113, 114} de la plastie valvulaire aortique en présence de feuillets valvulaires fins, mobiles et non-altérés¹¹⁵⁻¹²³. De façon intéressante, il a également été démontré que le nombre de feuillets (valve bicuspidie versus tricuspide) influence peu les résultats; c'est plutôt la qualité des feuillets qui constitue le principal facteur de bon ou mauvais pronostic^{111, 112}. Aussi, les taux de complications thromboemboliques et infectieuses sont rares et nettement inférieurs aux taux retrouvés chez les patients porteurs de prothèses valvulaires, en plus d'observer une survie à long terme semblable à celle de la population générale ajustée pour l'âge et le sexe^{124, 125}. On note d'ailleurs que seulement près de 20% des patients nécessiteront une chirurgie de RVA après 10 ans suivant leur plastie valvulaire¹²⁶⁻¹²⁸. Conséquemment, la valvuloplastie devrait être considérée comme l'option préférentielle chez les patients présentant les caractéristiques optimales d'éligibilité puisque les procédures de « *valve-sparing* » ont l'avantage de

préserver la valve native du patient. Une procédure de RVA ou même de « *valve-in-valve* » par TAVI pourront être envisagées lorsque la valve réparée atteindra à nouveau le stade dégénéré. Malheureusement, peu de patients s'avèrent éligibles à cette procédure de par le fait que seules les IA pures et isolées peuvent être traitée par plastie valvulaire, alors que les MVA de type sténose ou à prédominance de sténose nécessite un remplacement complet de la valve native soit par chirurgie ou par TAVI.

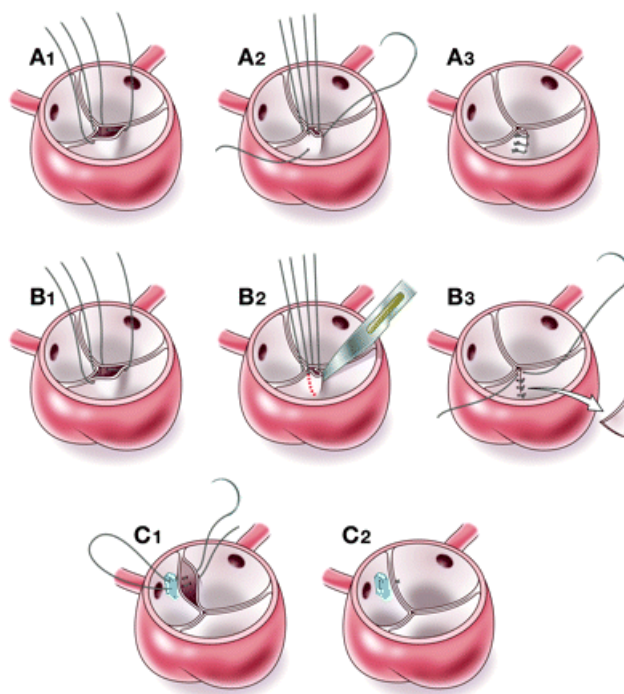


Figure 2.3 – Procédures de réparation/plastie de la valve aortique native.

A) Technique de plicature : Le feuillet semi-lunaire effectuant un prolapsus (A1) est plicaturé afin de rétablir la coaptation efficace des feuillets valvulaires (A2). La plicature est ensuite immobilisée et solidifiée à l'aide de sutures (A3). B) Technique de résection triangulaire : le tissu du feuillet semi-lunaire causant le prolapsus est réséqué (B2). Les bords libres délimitant la portion réséquée sont alors suturés pour permettre la coaptation valvulaire (B3). C) Annuloplastie subcommissurale : une suture est exécutée sur le long de la commissure perméable (C1-C2).

Tirée de: Yves d'Udekem. *Aortic Valve Surgery in Children*, Heart, 2011, 97:1182-1189.

2.2.2 Implantation endovasculaire

Récemment, de nouvelles approches moins invasives ont été développées, essentiellement dans le but de traiter les patients considérés à hauts risques de mortalité chirurgicale chez qui une approche chirurgicale standard est contre-indiquée, mais également dans l'optique de minimiser les délais d'hospitalisation, de complications et d'accélérer la convalescence. L'implantation par voie endovasculaire, ou TAVI (*Transcatheter Aortic Valve Implantation*), représente une nouvelle avenue

thérapeutique qui consiste en l'insertion d'une valve biologique en position intravalvulaire de la valve native incompétente du patient (**Figure 2.4**).

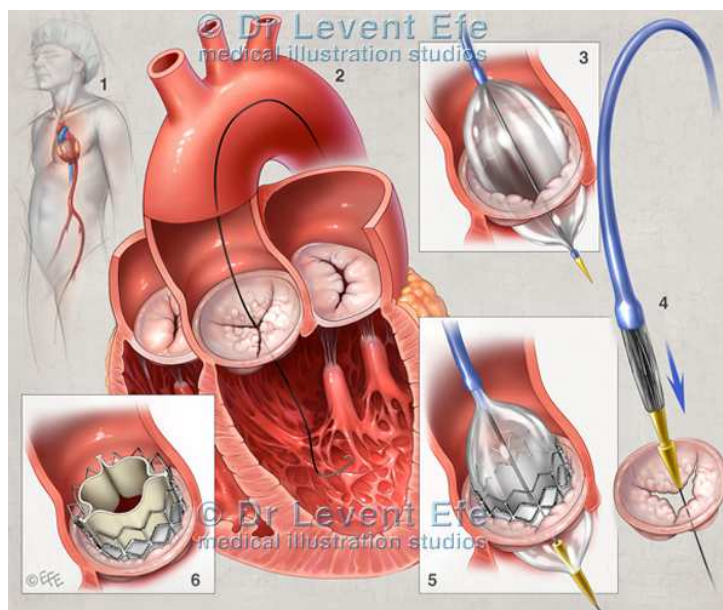


Figure 2.4 – Procédure d'implantation d'une bioprothèse valvulaire aortique par voie endovasculaire (TAVI).

Par voie transfémorale, transapicale ou transaortique, un guide de cathétérisme est remonté depuis la circulation artérielle jusqu'au ventricule gauche (2). Une prothèse valvulaire aortique montée sur un cathéter est ensuite acheminée jusqu'au niveau de la valve aortique (4). La bioprothèse est ensuite déployée par gonflement d'un ballon situé sous la prothèse (5).

Tirée de: Dr Efe's Medical Art Bank – Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI)

<http://medicalartbank.com/medical-illustration-shop/cardiothoracic-ct/transcatheter-aortic-valve-implantation/>

Cette procédure a su faire ses preuves chez les patients considérés inopérables et à haut risque chirurgical par les chirurgiens avec l'étude randomisée contrôlée PARTNER¹²⁹. Depuis 2018, la Food and Drug Administration (FDA) a approuvé la procédure chez les patients à risque intermédiaire et récemment, l'étude PARTNER 3 a démontré une supériorité du TAVI par rapport à la chirurgie à 1 an chez les patients à bas risque et atteints d'une SA sévère¹³⁰. Dans l'étude correspondante effectuée par Medtronic avec le système EVOLUT R, le TAVI a été démontré comme étant non inférieur à la chirurgie après 1 an de suivi¹³¹. Malgré sa popularité grandissante, elle demeure réservée aux patients plus âgés et avec plusieurs comorbidités. Cependant, elle pourrait constituer une avenue alternative à la chirurgie lors de réopérations pour défaillances de prothèses biologiques dans le futur. Effectivement les procédures de « *valve-in-valve* » par voie endoscopique, le plus souvent par accès transfémoral, présentent un intérêt grandissant à mesure que l'expérience se développe. D'une part, leur caractère plus sécuritaire chez les patients à hauts risques et risques chirurgicaux prohibitifs apporte une alternative thérapeutique dans cette population complexe à

traiter, mais peut également rendre les dangers des réinterventions sur prothèses dégénérées moins dramatiques. Ceci dit, le prix à payer pour une intervention moins invasive regroupe principalement une diminution des performances hémodynamiques, un risque d'embolisation distale durant l'intervention ainsi qu'un risque de fuite prothétique. La décision de procéder avec un TAVI versus un RVA classique se doit donc d'être centrée sur la balance des risques et bénéfices potentiels associés à chacune de ces procédures.

2.2.3 Procédure de remplacement valvulaire aortique

Actuellement, les possibilités qui s'offrent aux patients d'âge adulte peuvent être classées en deux grandes catégories : les **prothèses mécaniques** et les **prothèses biologiques (bioprothèses)**. Chacune d'elle présente, évidemment, des avantages et bénéfices importants, mais également des faiblesses et risques majeurs, complexifiant par le fait même le processus de prise en charge pour certains patients.

La procédure de RVA consiste en une **chirurgie à cœur ouvert** d'une durée variant généralement entre 1 et 3 heures. Durant l'opération, le patient est placé sous anesthésie générale. Le chirurgien procède ensuite à une **sternotomie médiane complète** pour accéder au médiastin antérieur (**Figure 2.5A**). Dans une minorité de cas, le chirurgien peut procéder à une mini-sternotomie ou une thoracotomie antérieure, permettant une chirurgie minimalement invasive. Une canulation artérielle est ensuite insérée dans l'aorte et le patient est placé sous circulation extracorporelle. Il s'agit d'une technique de suppléance cardio-pulmonaire assurant une perfusion sanguine artificielle par dérivation du sang depuis le cœur vers une pompe mécanique externe permettant ainsi l'immobilisation temporaire du cœur (**Figure 2.5B**). Une paralysie cardiaque, appelée cardioplégie, est induite à l'aide d'une injection d'une solution froide de potassium dans la circulation coronarienne. Le chirurgien procède ensuite au clampage de l'aorte et une aortotomie est effectuée, créant un accès direct à la valve aortique endommagée (**Figure 2.5C**). Le chirurgien peut alors **retirer la valve incompétente et installer en position la prothèse valvulaire** préalablement sélectionnée par le chirurgien et le patient d'un commun accord (**Figure 2.5D**). À l'aide de fils de suture non résorbables, le chirurgien procède ensuite à l'anastomose de la prothèse au niveau de la racine aortique et l'aorte proximale. Une fois la prothèse en place, la circulation extracorporelle et la cardioplégie sont suspendues et le cœur reprend sa fonction physiologique. Le patient commence alors sa convalescence qui durera approximativement 3 mois. Comme toute procédure chirurgicale, le RVA comporte un **risque de mortalité per- et périopératoire variant entre 1 à 3%** selon

l'expertise des centres et des chirurgiens, la complexité de la procédure ainsi que l'état de santé du patient opéré.

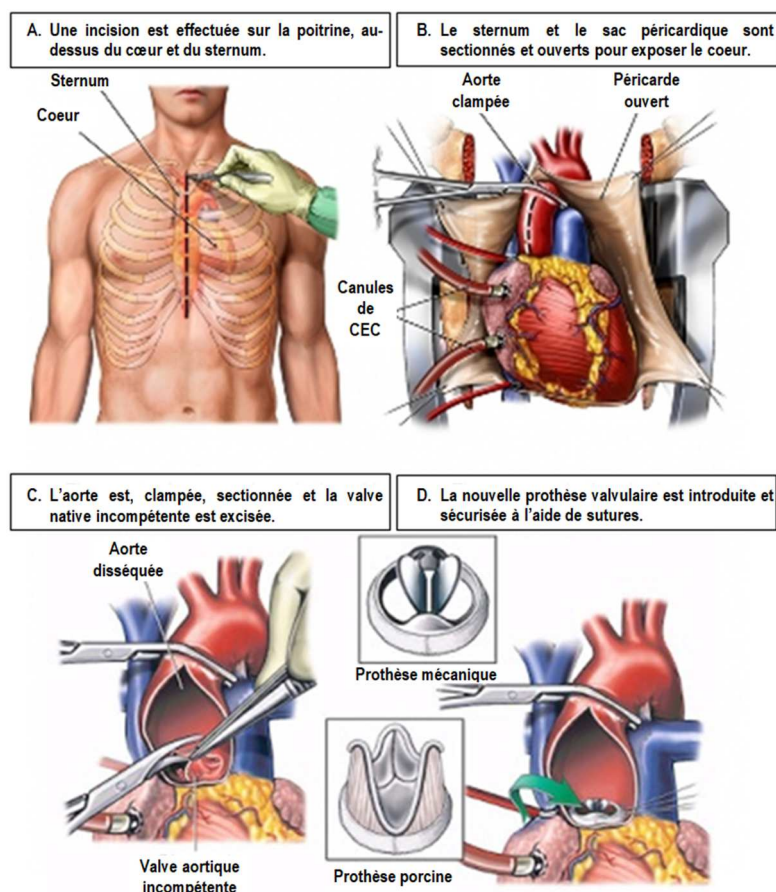


Figure 2.5 – Procédure chirurgicale de remplacement valvulaire aortique.

CEC = circulation extra-corporelle

Adaptée et traduite de: Cardiac Vascular & Thoracic Surgery Associates – Aortic Valve Disease and Surgery

<http://www.cvtas.com/resources/aortic-valve-disease-and-surgery>

2.3 Prothèses mécaniques

2.3.1 Structure

La prothèse mécanique est une valve aortique synthétique composée d'une structure en alliage de carbone pyrolytique ou de titane recouvert de carbone pyrolytique, montée sur un anneau métallique recouvert de Dacron™ ou de Teflon™ tressé permettant l'ancrage des sutures. Le modèle de valve mécanique le plus fréquemment utilisé aujourd'hui, représentant près de 80% des prothèses valvulaires mécaniques implantées¹³², est la valve à deux ailettes (St.Jude Medical™, Carbomedics, On-X™) qui basculent autour d'un pivot excentré pour permettre le passage du sang durant la systole (**Figure 2.6**). Les patients porteurs de prothèses mécaniques peuvent présenter des fuites

physiologiques après la chirurgie qui sont en fait des fuites d'autolavage ayant pour objectif de prévenir l'accumulation de fibrine ou de plaquettes qui pourraient limiter l'ouverture ou la fermeture des ailettes, induisant conséquemment une défaillance de la prothèse. Il est à noter que ces fuites demeurent modestes et la fraction régurgitante ne dépasse généralement pas les 5%¹³².

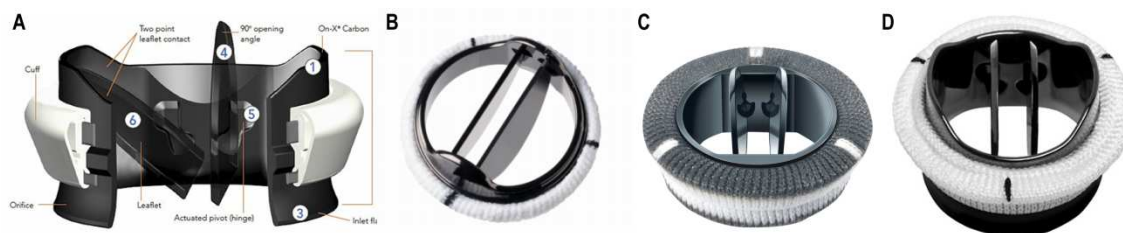


Figure 2.6 – Prothèses valvulaires artificielles de valve aortique.

A) Schéma de la structure de la prothèse valvulaire mécanique. La double ailette oscille autour d'un pivot excentré en systole pour permettre l'éjection du sang et se rabat sur l'armature en diastole pour éviter le flot rétrograde du sang. B) Valve mécanique St Jude Medical™; C) Valve mécanique Carbomedics™; D) Valve mécanique On-X™.

Tirée de: A) www.heart-valve-surgery.com/heart-surgery-blog/2010/05/04/heart-valve-anatomy-tool; B-C-D) Symersky et al. **Multidetector CT imaging of mechanical prosthetic heart valves: Quantification of artifacts with a pulsatile in-vitro model**, European Radiology, 2011, 21(10):2103-10.

2.3.2 Forces et faiblesses

L'avantage majeur de la prothèse mécanique réside dans sa **grande longévité et durabilité**. Les cas de détérioration structurelle sont rare¹⁰⁸ et il a été démontré qu'approximativement 80% des patients porteurs de valves aortiques mécaniques sont exempts de réopération ou d'indications de réopération sur leur prothèse après 20 ans post-chirurgie de RVA. L'indication principale de réopération consiste en une dysfonction de la prothèse par thrombose ou la présence de végétations secondaires à une endocardite infectieuse¹³³. Également, ces prothèses offrent souvent de **meilleurs profils hémodynamiques que les bioprothèses**¹⁰⁸. Le talon d'Achille de ces prothèses est leur **haut risque thrombogénique** qui nécessite donc l'introduction d'un **traitement d'anticoagulation permanente** afin d'éviter les thromboses. En absence de ce traitement, des thrombus peuvent se former sur l'armature de la prothèse et risquent d'entraver le bon fonctionnement de la prothèse ou de causer des embolies distales dans la circulation systémique, avec les dommages et lésions tissulaires qui s'en suivent^{108, 134}. La formation de pannus, de thrombus ou même de végétations infectieuses sont d'ailleurs les causes principales de réopération en ce qui a trait à ce type de prothèse. Le risque thromboembolique s'accroît davantage en présence de facteurs de risque incluant la fibrillation auriculaire, une dysfonction du VG, une dilatation auriculaire gauche, des antécédents personnels et familiaux d'évènements thromboemboliques et des conditions hypercoagulantes¹³⁵. Les complications thromboemboliques,

principalement les accidents vasculaires cérébraux, représentent une cause importante de mortalité et de morbidité chez les patients porteurs de valves mécaniques avec une incidence évaluée entre 0,6-2,3% par patient-année¹³⁶. Selon les recommandations de l'*American College of Cardiology* et l'*American Heart Association*, les patients porteurs de valves aortiques mécaniques présentent une indication de classe 1 (niveau d'évidence B) de prescrire un agent anticoagulant de type antagoniste de la vitamine K à long terme en plus d'un traitement antiplaquettaire⁸⁴. Le patient se voit donc prescrire du Coumadin (*warfarine*) *per os* visant un INR (*International Normalized Ratio*) entre 2,0 – 3,0 (ou 2,5 – 3,5 si présence de facteurs de risques thromboemboliques autres) avec addition d'aspirine (recommandation de classe 1, niveau d'évidence A) à raison de 80 mg/j en absence de contre-indications majeures. Une gestion adéquate de l'INR est primordiale puisqu'une grande variabilité de l'INR constitue le plus puissant prédicteur indépendant de mortalité chez les patients porteurs de prothèses valvulaires mécaniques¹³⁷. Il est à noter qu'à ce jour, les anticoagulants oraux directs (dabigatran/PradaxaTM, rivaroxaban/XareltoTM, apixaban/EliquisTM, édoxaban/LixianaTM) ne sont pas approuvés dans cette population en raison d'un manque d'évidences scientifiques. Le dabigatran est d'autant plus contre-indiqué en présence d'une valve mécanique depuis que les résultats de l'étude RE-ALIGN ont montré une augmentation des événements thromboemboliques et hémorragiques lorsque comparé à l'utilisation de la warfarine¹³⁸.

Malheureusement, l'anticoagulation augmente de façon importante le risque de survenue d'évènement de saignements majeurs chez les patients. Les études montrent d'ailleurs une **augmentation de 10%/année du risque de souffrir d'hémorragies graves ou d'accidents vasculaires cérébraux hémorragiques** en comparaison à une personne ne consommant pas d'anticoagulant^{134, 136, 139-142}, la cause primaire étant une anticoagulation excessive et un mauvais contrôle de l'INR^{142, 143}. Par conséquent, les concentrations d'anticoagulants sanguins doivent être très étroitement régulées et mesurées de façon sérieuse¹⁴⁴. Or, il est bien connu que le contrôle précis de l'INR est un défi clinique quotidien. Plus récemment, en avril 2015, la *Food and Drug Association* aux États-Unis a approuvé la valve mécanique On-XTM avec un INR cible entre 1,5 et 2,0 après 3 mois de thérapie anticoagulante traditionnelle suite à l'étude PROACT (*Prospective Randomized On-X Valve Anticoagulation Clinical trial*). La réduction du seuil d'anticoagulation a entraîné une diminution des complications hémorragiques en absence d'augmentation des complications thromboemboliques selon les résultats de l'étude. Il demeure cependant encore trop tôt pour savoir si

ces mêmes réductions des cibles d'INR seront prouvées sécuritaires avec les autres modèles de valves aortiques mécaniques.

2.4 Prothèses biologiques

2.4.1 Structure

La seconde catégorie de prothèses valvulaires englobe toutes les **prothèses constituées de tissus biologiques**. Les bioprothèses les plus couramment utilisées sont les **valves porcines** (Medtronic Mosaic™, Medtronic Freestyle™) et les **valvules en péricarde bovin** (Carpentier-Edwards Perimount™, Carpentier-Edwards Magna™, Magna Ease™). Les prothèses porcines sont constituées soit de feuillets de péricarde, soit des feuillets non vascularisés de la valve aortique porcine suspendus par leurs commissures et traités au glutaraldéhyde afin d'éliminer le risque immunogénicité. Les prothèses bovines, quant à elles, présentent des feuillets fabriqués à partir du tissu péricardique. Plusieurs prothèses biologiques comportent une armature ou un « *stent* » (**Figure 2.7A**), mais dans l'optique d'accroître les performances hémodynamiques et la durabilité des prothèses, des modèles exempts d'armature ou « *stentless* » (**Figure 2.7B**) ont été développés afin de minimiser la réduction du diamètre de la chambre de chasse de la prothèse¹³⁴.

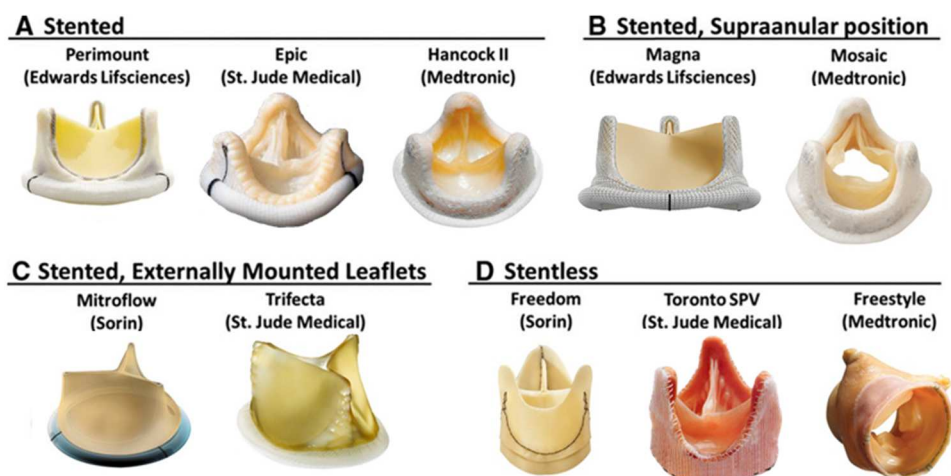


Figure 2.7 – Modèles de prothèses valvulaires aortiques manufacturées à partir de valves porcines ou de péricarde bovin.

Adaptée de: John G. Webb, et Danny Dvir. **Transcatheter Aortic Valve Replacement for Bioprosthetic Aortic Valve Failure The Valve-in-Valve Procedure**, *Circulation*, 2013;127:2542-2550.

2.4.2 Forces et faiblesses

Afin de réduire l'antigénicité des xélogreffes, les tissus doivent être traités par une préparation de glutaraldéhyde. Il demeure encore incertain si ce traitement altère de façon

suffisamment significative les propriétés chimiques, mécaniques et architecturales de la prothèse et pourrait ainsi limiter sa fonctionnalité au long cours. Cependant, des études moléculaires ont su démontré par le passé une agrégation de dépôts calciques cytosoliques dans les fibroblastes de la valve aortique porcine suite à leur traitement au glutaraldéhyde¹⁴⁵. Chose sûre, les études de viabilité des bioprothèses ont démontré une **dégénérescence progressive de la prothèse**, que ce soit par calcification et sténose de la prothèse ou par développement d'une insuffisance prosthétique¹⁴⁶. Les taux de détérioration augmentent avec les années, particulièrement après les 7 ou 8 premières années d'implantation. Conséquemment, leur durée de vie fonctionnelle se situe seulement **entre 10 et 20 ans** suivant leur implantation¹⁰⁸. Les études actuelles montrent d'ailleurs qu'entre 10-30% des patients souffriront d'une défaillance de la prothèse après 10 ans et jusqu'à 20-50% après 15 ans^{133, 136, 146-148}. On note également qu'entre 80 et 90% des patients porteurs de bioprothèses subiront une **réopération sur leur prothèse valvulaire aortique dans les 20 premières années** suivant son implantation^{149, 150}. Cette réopération représente la faiblesse majeure de la bioprothèse puisqu'une seconde intervention s'avère être plus complexe techniquement pour les chirurgiens, mais également plus dangereuse de par l'âge plus avancé du patient et la présence de comorbidités souvent plus sévères et/ou plus nombreuses.

Trois théories ont été proposées pour expliquer la dégénérescence progressive de la bioprothèse : 1) la **théorie immunitaire**¹⁵¹⁻¹⁵⁶; 2) la **théorie chimique**^{146, 155}; et 3) la **théorie dégénérative**^{108, 146}.

La théorie immunitaire veut que la prothèse biologique, étant constituée de tissu exogène, induirait une réaction immunitaire antigénique chez l'hôte malgré le traitement chimique au glutaraldéhyde¹⁵⁵. Cette réaction inflammatoire à bas bruit engendrerait une calcification progressive de la prothèse, menant ultimement à une sténose de la prothèse. La théorie immunitaire est, entre autres, appuyée par l'observation d'une dégénérescence plus rapide chez les patients plus jeunes, qui auraient un système immunitaire plus efficient que les patients plus âgés^{146, 147}.

La théorie chimique, quant à elle, propose plutôt que le traitement chimique antigénique au glutaraldéhyde effectué sur les prothèses afin de les rendre implantables chez l'humain, causerait des atteintes histologiques au tissu qui se traduirait par une prédisposition à la calcification^{146, 155}. Effectivement, la fixation chimique du tissu exogène induit indirectement un influx de calcium, secondaire à des dommages membranaires, créant ainsi un environnement propice à la formation de cristaux de calcium.

Finalement, la théorie dégénérative veut que la valve biologique soit tout aussi à risque de détérioration progressive que l'était la valve native du patient, suite aux contraintes mécaniques engendrées par le flux sanguin et les turbulences dans le réseau artériel combinées aux multiples facteurs de risque athérosclérotiques (hypercholestérolémie, diabète et syndrome métabolique, tabagisme)^{148, 152, 154}. De récentes études supportent l'hypothèse que, au même titre que la valvulopathie initiale, la dégénérescence de la prothèse se produirait par un processus similaire à l'athérosclérose, impliquant un dommage endothélial, une infiltration de lipides oxydés et des processus actifs de différenciation ostéofibroblastique et de remodelage tissulaire^{146, 156, 157}. À ce jour, la théorie dégénérative représente la théorie dominante selon les experts afin d'expliquer la dégénérescence progressive des bioprothèses, quoique la théorie immunitaire demeure encore au sein des débats. D'autres facteurs à une dégénérescence accélérée de la bioprothèse regroupent un âge plus jeune au moment de la chirurgie, l'insuffisance rénale, l'hyperparathyroïdisme, l'hypertension artérielle systémique ainsi que l'hypertrophie du VG^{108, 136, 146-148}.

Malgré tout, la bioprothèse présente le net avantage d'un faible risque thrombogénique même en absence d'anticoagulation, contrairement aux valves mécaniques. Par conséquent, le traitement **anticoagulant peut être arrêté** après une période généralement de 3 mois, soit après que l'endothélialisation physiologique de la prothèse biologique soit complétée^{135, 158}.

2.5 Homogreffes

Les homogreffes aortiques (ou allogreffes) sont des valves aortiques humaines récoltées par don d'organes humains chez les patients morts cérébralement ou opérées pour transplantation cardiaque, traitées à l'aide d'antibiotiques et cryopréservées en conditions stériles. Elles présentent trois avantages majeurs face aux prothèses conventionnelles, le plus important étant une plus grande résistance aux infections de type endocardite, ce qui en fait les prothèses privilégiées les MVA d'étiologies infectieuses¹⁵⁹⁻¹⁶⁴. Également, l'origine biologique entraîne un faible risque thrombogénique et une absence d'anticoagulation, en plus d'offrir d'excellents profils hémodynamiques de par l'absence d'armature, réduisant par le fait même les risques de mésappariement patient-prothèse lors d'implantation de prothèse de petits diamètres^{160, 165-169}.

Cependant, à l'instar des bioprothèses, les homogreffes présentent une durabilité réduite^{170, 171}, mais non supérieure aux bioprothèses^{159, 160, 172-174}, et une réaction immunitaire de l'hôte causant nécrose et apoptose des cellules interstitielles a été démontrée être une source de défaillance de la prothèse valvulaire par calcification ou insuffisance progressive^{159, 175-180}. Le second inconvénient, qui

constitue un frein significatif à son utilisation étendue, est un manque de greffons de par la rareté du don d'organes, rendant non-assurée la présence du type, de la taille et de la longueur d'homogreffe nécessaire au moment de la chirurgie^{159, 178}.

De plus, il existe une certaine variabilité quant aux résultats des performances postopératoires des homogreffes. On retrouve effectivement une inconsistance dans les taux de mortalité intrahospitalière, variant de 2 à 10%^{159, 162, 175, 176, 178, 181}, la survie à 10 ans, variant 50 à 85%^{159, 161, 176, 181-183} ainsi que les taux d'absence de réopérations de l'homogreffe aortique par dégénérescence de la prothèse, variant 51 à 91% à 10 ans de suivi^{161, 181, 182}. En résumé, si certaines études ont montré des résultats encourageants, d'autres semblent suggérer la prudence. Par ailleurs, il demeure difficile de comparer ces études avec les études de bioprothèses de par la grande hétérogénéité de l'âge des patients (variant de 1 à >80 ans), étant un des plus puissants prédicteurs de dégénérescence accélérée de l'homogreffe^{159, 175, 177}, ainsi que la grande prévalence d'endocardite comme indication primaire de chirurgie. Désormais, l'homogreffe aortique est presque exclusivement réservée pour les endocardites infectieuses étendues de la valve aortique avec abcès.

2.6 La procédure de Ross (autogreffe)

Comme précédemment abordé, le processus de sélection de la prothèse valvulaire optimale consiste en un défi clinique au cours duquel il est primordial d'évaluer les différentes facettes de la réalité clinique du patient. L'anticoagulation, les risques de complications postopératoires, l'espérance de vie estimée du patient, la durabilité attendue de la prothèse, les probabilités de réopérations futures, la qualité de vie et les désirs du patient sont tous des facteurs influençant la décision du choix de procédure et de prothèse valvulaire. Cette approche se doit d'être faite par une équipe de professionnels en partage transparent avec le patient, élément central dans l'individualisation de la médecine moderne centrée sur le patient.

Si les valves mécaniques et biologiques sont de loin les prothèses les plus fréquemment utilisées, nous avons vu que chacune apporte son lot d'inconvénient et de risques qu'il est important de minimiser pour le bien futur du patient. Devant les défauts et inconvénients des prothèses valvulaires classiques, les chirurgiens ont tenté de trouver d'autres alternatives aux procédures de RVA. Parmi celles-ci se trouve la **procédure de Ross (Figure 2.8)**, mise au point en 1962 par le Dr Donald Nixon Ross (1922–2014)¹⁸⁴, chirurgien thoracique britannique et pionnier en chirurgie cardiaque. Cette procédure complexe de RVA vise à **substituer la valve aortique incompétente par la translocation de la valve pulmonaire native du patient en position aortique**. Cette

procédure se base sur le fait que la valve pulmonaire est très semblable physiologiquement et morphologiquement à la valve aortique, exception faite des ostia et des artères coronaires ainsi que l'absence d'anneau fibreux au pourtour de la racine pulmonaire.

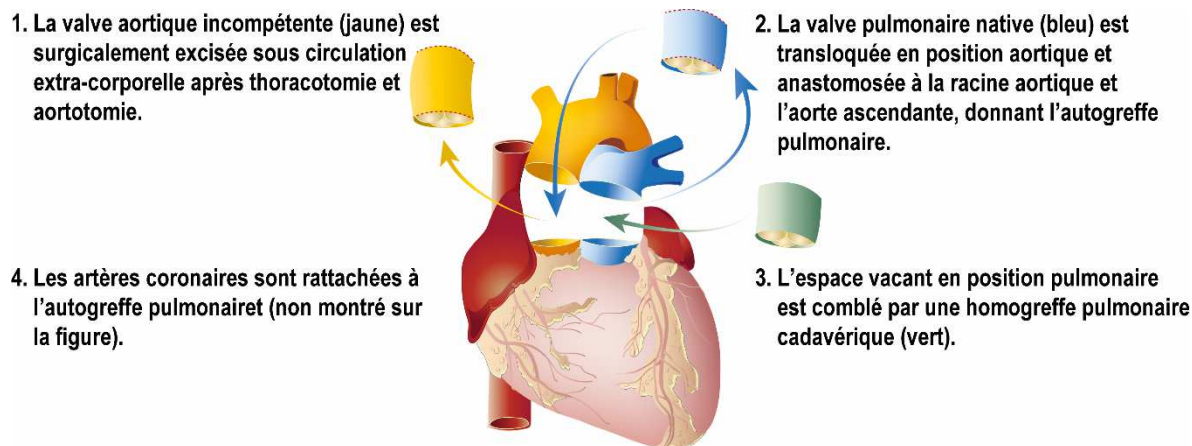


Figure 2.8 – Résumé de la procédure chirurgicale de remplacement valvulaire aortique de Ross.

Tirée de: Simard et al. **Vascular Burden Impact on Echocardiographic Valvular Grafts Degeneration Following a Ross Procedure in Young Adults**, J Am Coll Cardiol, 2017. (*unpublished data*)

2.6.1 Procédure chirurgicale

Tout d'abord, avant d'envisager la procédure de Ross chez un patient, il est essentiel de procéder à une évaluation échocardiographique détaillée de la valve pulmonaire afin de s'assurer de son intégrité morphologique et physiologique (**Figure 2.9-1**). Ensuite, le chirurgien cardiaque procède à une **sternotomie traditionnelle** telle que réalisée durant un RVA classique (**Figure 2.5A**). Les approches par mini-sternotomies et de thoracotomies antérieures sont moins applicables pour la procédure de Ross de par la nécessité d'une plus grande aire chirurgicale de travail, d'où la moindre possibilité de chirurgie minimalement invasive. Le patient est ensuite placé sous **circulation extracorporelle et la cardioplégie** est entamée (**Figure 2.5B**). Une incision est ensuite effectuée au niveau de l'aorte ascendante et du tronc pulmonaire afin de procéder à l'évaluation visuelle des valves aortique et pulmonaire (**Figure 2.9-2**). À ce point, une atteinte structurelle de la valve pulmonaire constituerait une contre-indication à la procédure de Ross et un RVA classique sera privilégié. Advenant le cas d'une valve pulmonaire structurellement et fonctionnellement adéquate, la valve aortique déficiente et la valve pulmonaire sont ensuite excisées (**Figure 2.9-3**). L'autogreffe pulmonaire est alors anastomosée proximale à la racine aortique et distale à l'aorte ascendante par des sutures en surjet (**Figure 2.9-4**). Puis, de nouveaux ostia coronaires au niveau des néosinus de Valsalva sont formés par le chirurgien et les artères coronaires sont réimplantées au

niveau de l'autogreffe pulmonaire. Le chirurgien implante alors une homogreffe pulmonaire cadavérique entre la voie de chasse du VD et le tronc pulmonaire pour combler l'espace vacant créé par la translocation de la valve pulmonaire (**Figure 2.9–5**). Finalement, l'aorte et le tronc pulmonaire sont suturés (**Figure 2.9–6**), le clampage de l'aorte est levé et la circulation extracorporelle est suspendue pour compléter la procédure^{45, 112, 184}.

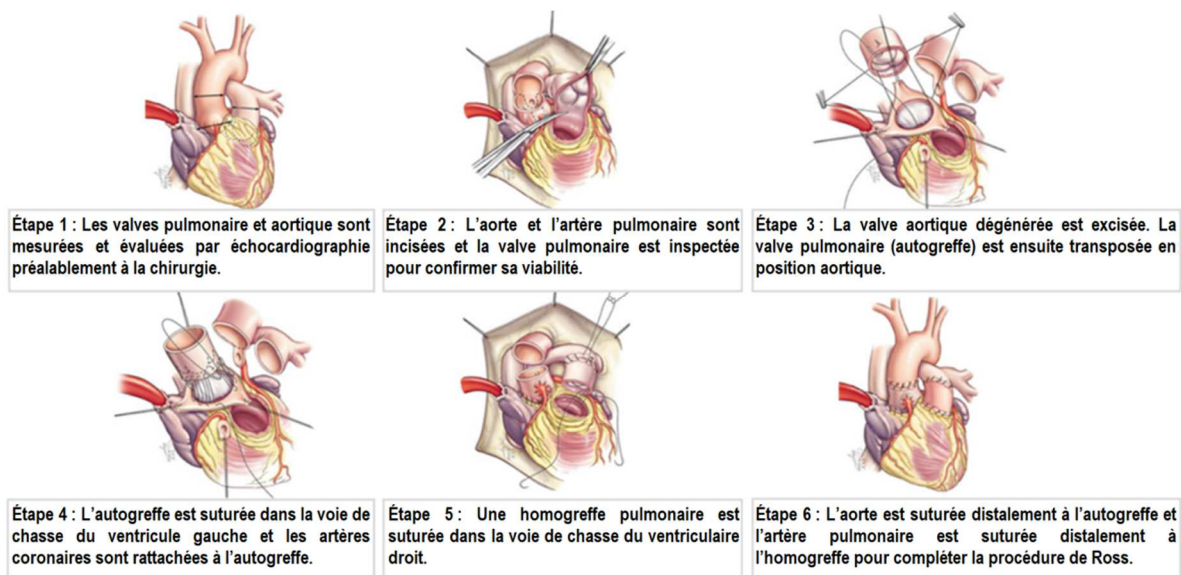


Figure 2.9 – Étapes de la procédure chirurgicale de remplacement valvulaire aortique de Ross.

Tirée de: Cleveland Clinic - Ross procédure

<https://my.clevelandclinic.org/health/articles/aortic-valve-ross-procedure>

Plusieurs techniques ont été développées avec les décennies, mais deux d'entre elles sont devenues des techniques courantes de la procédure de Ross. La première est la procédure de remplacement complet de la racine aortique (**Figure 2.10A**). Dans cette technique, la racine aortique est complètement réséquée et remplacée par la racine pulmonaire. La procédure d'inclusion, moins fréquemment utilisée, consiste en l'implantation de la valve pulmonaire à l'intérieur de la racine de l'ancienne valve aortique¹¹⁰ (**Figure 2.10B**).

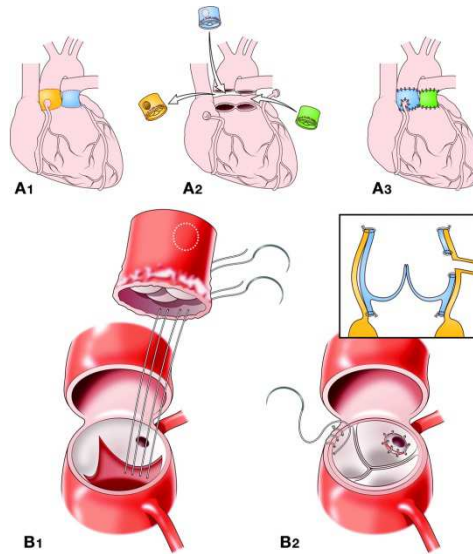


Figure 2.10 – Principales techniques opératoires de la procédure de Ross.

A) Dans la technique du remplacement total de la racine aortique, la valve aortique incompetente (jaune) est complètement excisée de l'aorte et l'autogreffe pulmonaire (bleu) est suturée pour rabouter la chambre de chasse du ventricule gauche à l'aorte proximale. B) Dans la technique d'inclusion de l'autogreffe, seuls les feuillets de la valve aortique incompetente sont retirés et la structure de la racine aortique est conservée. L'autogreffe pulmonaire (bleu dans la coupe coronale) est introduite à l'intérieur de la couche fibreuse de l'ancienne valve aortique afin de supporter la valve pulmonaire qui est anatomiquement exempte de ce renforcement riche en collagène.

Tirée de: Yves d'Udekem. **Aortic Valve Surgery in Children**. Heart, 2011;97(14):1182-1189.

2.6.2 Forces et faiblesses

La particularité de cette procédure réside en l'utilisation d'un **tissu autologue et sain et vivant** pour remplacer la valve aortique incompetente. L'implantation d'un tissu natif viable en position aortique constitue un avantage majeur pour le devenir du patient¹⁷⁰. Cela permet, dans un premier temps, à la néo valve aortique de s'adapter de façon physiologique au nouveau profil hémodynamique ainsi qu'aux modifications morphologiques du patient. C'est d'ailleurs par la **capacité de croissance** de l'autogreffe que la procédure de Ross s'est avérée avantageuse en chirurgie pédiatrique où les prothèses classiques deviennent rapidement contraignantes à cause de la croissance et du développement de l'enfant¹⁸⁵⁻¹⁹⁴. Également, l'**absence de besoin en anticoagulation** constitue un second avantage significatif face à la valve mécanique. Cette force est particulièrement importante chez les jeunes adultes qui présentent une longue espérance de vie, les patients qui présentent des contre-indications à la valve mécanique par leur style de vie ainsi que chez les femmes en âge de procréer où l'anticoagulation pose problème^{195, 196}. De plus, la valve pulmonaire étant une valve native exempte d'armature, elle donne lieu aux meilleurs profils hémodynamiques^{170, 197}.

L'autre côté de la médaille, cependant, présente une procédure de remplacement de valve unique transformée en une **double chirurgie**. Qui plus est, un acte chirurgical est porté sur la valve pulmonaire, une structure saine. Pour plusieurs, il est inacceptable d'intervenir sur un organe structurellement et fonctionnellement normal et la procédure de Ross est donc écartée au profit d'un remplacement isolé de la valve aortique. Il est primordial de garder en tête que la procédure de Ross ouvre la porte à un **second front de complications éventuelles** en raison de l'acte chirurgical posé sur la valve pulmonaire en plus de la valve aortique. De plus, la **complexité technique supérieure** de la procédure, et conséquemment le **risque opératoire accru**, constitue un autre frein important à sa popularisation. Il est d'ailleurs largement accepté que la procédure devrait être réservée à des chirurgiens habiles pratiquant dans des centres d'expertise. Il a été démontré que la procédure de Ross arbore une mortalité périopératoire supérieure aux RVA conventionnels résultant d'une complexité technique plus importante et, conséquemment, une courbe d'apprentissage plus ardue, spécialement dans les centres de plus faible volume. L'étude de la base de données de la Société des chirurgiens thoraciques (*Society of Thoracic Surgeons*) montre une mortalité dans les 30 jours suivant la procédure de Ross de 2,7% comparativement à 0,9% pour les RVA par prothèses biologiques et/ou mécaniques¹⁹⁸. Cependant, lorsqu'exécutée par des chirurgiens expérimentés, il a été démontré que les taux de mortalité et de complications de la procédure deviennent semblables aux procédures traditionnelles de RVA^{199, 200}.

Aussi, la présence d'une **bioprothèse de type homogreffe en position pulmonaire** représente une faiblesse de la procédure puisqu'elle nécessitera éventuellement une **réintervention**. Or, il est considéré moins dommageable de présenter une bioprothèse en position pulmonaire, de par le profil de pressions plus faibles, qu'en position aortique. Il est même considéré que la dégénérescence d'une bioprothèse en position pulmonaire serait plus lente pour la même raison. Malheureusement, le manque de recul relatif à la procédure de Ross chez de jeunes adultes nous empêche actuellement de confirmer ou d'infirmer cette dernière hypothèse. Finalement, il est connu dans la littérature que **l'autogreffe est à risque de présenter une dilatation importante**, se traduisant souvent par une obligation de réintervention sur l'autogreffe pulmonaire²⁰¹⁻²⁰⁶.

Néanmoins, une équipe de chirurgie cardiaque provenant de l'hôpital général de Toronto a su démontrer récemment de nets avantages de la procédure de Ross comparativement au remplacement valvulaire par prothèses mécaniques²⁰⁷. À l'aide d'un score de propension, les auteurs ont démontré une survie globale, équivalente entre les deux groupes, mais un pronostic favorable

pour la procédure de Ross quant la mortalité cardiaque et la mortalité d'origine valvulaire. De plus, les taux de complications par accidents vasculaires cérébraux et saignements majeurs étaient largement supérieurs dans le groupe de patients porteurs de valves mécaniques. Étonnamment, le taux de réopération était similaire entre les deux groupes après 20 années de suivi, quoiqu'un suivi encore plus long puisse être nécessaire afin de montrer un avantage potentiel de la valve mécanique quant à sa durabilité. Cependant, malgré que le risque de réintervention constitue le talon d'Achille de la procédure de Ross et une cause d'inquiétude de la part des chirurgiens, plusieurs études ont cependant pu démontrer que cette réopération demeure une procédure sécuritaire avec de faibles taux de mortalité (<5%) et morbidité²⁰⁸⁻²¹³.

Finalement, la majorité des auteurs concluent que la procédure de Ross, lorsqu'effectuée dans des centres d'expertise, représente une alternative pouvant présenter des bénéfices significatifs pour les patients présentant une longue espérance de vie.

2.6.3 Efficacité de la procédure de Ross

En dépit de cas répertoriés de défaillances aiguës de l'autogreffe, la procédure de Ross demeure une procédure qui s'accompagne d'excellents résultats postopératoires, particulièrement sur le plan des performances hémodynamiques. Effectivement, les études d'efficacité provenant de centres tertiaires ont démontré une mortalité opératoire et périopératoire de <1%, valeurs qui s'avèrent être similaires aux RVA conventionnels malgré la complexité technique supérieure de la procédure. De plus, malgré un taux de saignements peropératoires légèrement supérieur, ni la mortalité hospitalière ni la durée d'hospitalisation n'est augmentée subséquemment. Le taux de survie des patients post-procédure de Ross demeure régulièrement >90% après 15 à 20 années de suivi et il n'est pas rare d'observer des taux de réopération <10% sur l'autogreffe comme sur l'homogreffe^{170, 214}. Par ailleurs, ces résultats sont corroborés par plusieurs établissements de par le monde^{170, 215-220}.

Lorsque comparée aux autres procédures de RVA conventionnelles, la procédure de Ross est prouvée être non inférieure avec un taux de mortalité et un taux de complications comparables, voire même potentiellement supérieure de par une plus grande amélioration et préservation de la qualité de vie des patients^{170, 221-226}. Plus encore, la survie des patients ayant subi une procédure de Ross a régulièrement été démontrée comme comparable à la survie de la population générale ajustée pour l'âge et le sexe du patient²¹⁶⁻²²⁰. Bien que ces résultats soient en partie attribuables, à un rigoureux processus de sélection des patients pour la procédure de Ross, l'utilisation d'un tissu

sain, natif et viable est encore considérée comme étant un facteur clé dans l'obtention de ces résultats satisfaisants. Par opposition, la comparaison de la survie des patients subissant un RVA traditionnel chez les patients âgés de <60 ans a montré une survie significativement diminuée par rapport à la population générale^{140, 150, 225, 227-229}.

Or, malgré les avantages de la procédure de Ross, on observe toutefois une baisse significative de la popularité de la procédure depuis la fin des années 1990s. Autant de façon relative au nombre de procédures des RVA totales qu'en absolu, la procédure de Ross a subi un déclin important de son utilisation après la publication de plusieurs cas de défaillances sévères et rapides de l'autogreffe nécessitant une réopération précoce²³⁰⁻²³⁴. Ces études ont démontré que le développement d'une insuffisance aortique sévère, probablement causée par une dilatation de la néo-racine aortique, était la principale cause de réopération au niveau de l'autogreffe^{201, 230-238}. Aujourd'hui, l'utilisation de la procédure de Ross représente moins de 1% de toutes les procédures de RVA effectuées annuellement en Amérique du Nord¹⁹⁸ (**Figure 2.11**).

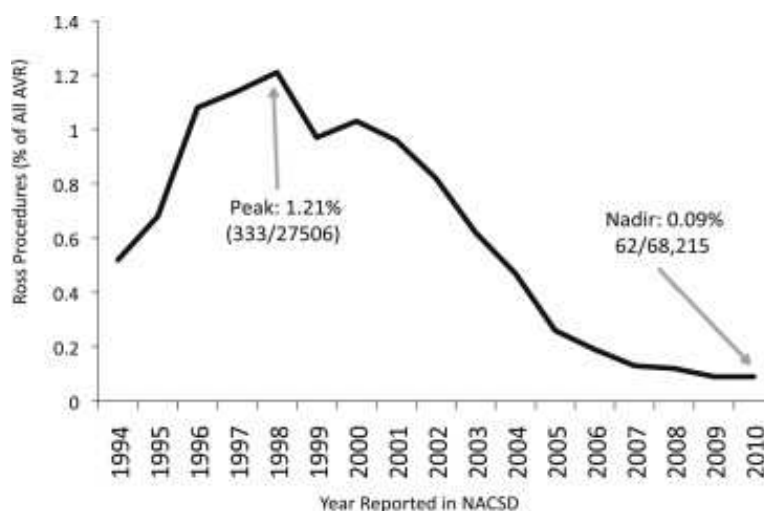


Figure 2.11 – Tendance d'utilisation de la procédure de Ross pour chirurgie de remplacement valvulaire aortique.
Tirée de: Reece TB, Welke KF, O'Brien S, et al. **Rethinking the Ross procedure in adults**. Ann Thorac Surg, 2014;97:175-81.

Une autre hypothèse pouvant expliquer la faible représentation de la procédure de Ross en chirurgie cardiaque chez les jeunes adultes réside dans l'absence de classes de recommandations dans les guides de pratique actuels, autant en Amérique du Nord qu'en Europe^{84, 239}. Actuellement, la pratique habituelle consiste en l'adoption d'une prothèse mécanique chez les individus les moins âgés (<60 ans) et une prothèse biologique pour les patients plus âgés (>60 ans). Or, en 2016, la société canadienne de santé cardiovasculaire a émis une déclaration stipulant que la procédure de

Ross devrait être considérée comme une alternative au RVA par prothèses traditionnelles chez les jeunes adultes souffrant de MVA sévères²⁴⁰ malgré les cas isolés de défaillances précoces des greffons^{231, 241-244}.

2.7 Choix de la prothèse valvulaire

En raison de l'hétérogénéité clinique retrouvée chez les patients, due aux caractéristiques démographiques et pathologiques spécifiques ainsi que la présence de comorbidités différentes, il devient évident que **l'universalité est à proscrire**. Il est également important de garder en tête que le RVA ne constitue pas un traitement curatif définitif pour le patient. Comme il a été présenté dans les sections précédentes, les prothèses valvulaires s'accompagnent de risques de complications au long cours et nécessitent donc un suivi serré et une prise en charge adaptée au type de prothèse implanté. Le pronostic du patient s'avère être étroitement lié au profil hémodynamique offert par la prothèse, sa durabilité, son risque thrombogénique et la gestion des complications spécifiques au type de prothèse sélectionné¹⁰⁸. Par conséquent, le choix de la prothèse optimale pour chaque patient constitue un facteur crucial, mais représente également un défi majeur.

En présence d'un patient inéligible à une valvuloplastie ou à un TAVI, la sélection du substitut valvulaire se résume à la prothèse mécanique ou la prothèse biologique. Le processus décisionnel se doit d'inclure les facteurs principaux suivants : l'âge du patient, l'espérance de vie, les indications et contre-indications pour l'anticoagulation permanente, les comorbidités, les projets et style de vie du patient, sans oublier ses préférences¹⁰⁸. Une prothèse mécanique devrait être privilégiée en absence de contre-indication pour l'anticoagulation (mauvaise compliance médicamenteuse, mode de vie à risque, désir de grossesse, maladie hépatique sévère), si le patient est déjà sous un traitement anticoagulant, si le patient présente des facteurs de risque de dégénérescence précoce ou accélérée de bioprothèse (jeune âge, hyperparathyroïdisme, insuffisance rénale), si le patient est âgé de 65 ans et moins et qu'il présente une longue espérance de vie. Inversement, en absence de ces critères ou s'il s'agit d'une patiente en âge de procréer et/ou envisageant une grossesse, une bioprothèse devrait être privilégiée¹⁰⁸.

En ce qui concerne les grossesses, il devient primordial de peser la balance des avantages et des risques de chacune des prothèses. Effectivement, les bioprothèses ont montré une dégénérescence accélérée en période de grossesse, mais la warfarine est connue pour avoir des effets tératogènes entre 6 et 12 semaines de gestation^{245, 246}. Par conséquent, une femme âgée de >30 ans ayant complété sa famille devrait être orientée vers une valve mécanique, alors qu'une

femme envisageant de futures grossesses devrait viser une bioprothèse ou procéder à une transition de la warfarine vers l'héparine intraveineuse durant le 1^{er} trimestre, suivi d'une anticoagulation orale jusqu'à 36^e semaine de gestation, pour terminer par un remplacement subséquent d'héparine jusqu'au moment de l'accouchement.

Il est à noter que tous les types de prothèses possèdent un risque accru d'endocardite infectieuse et que des végétations peuvent se former sur celles-ci. Cependant, le risque d'endocardite s'avère être similaire entre les valves biologiques que les valves mécaniques et ne constituent conséquemment pas un facteur pouvant influencer la décision. Or, ce même risque a été démontré comme étant nettement supérieur qu'aux autogreffes, ce qui apporte un avantage à la procédure de Ross²⁴⁷.

Finalement, plusieurs complications liées aux prothèses valvulaires peuvent être minimisées, voire même évitées, par une sélection minutieuse et individualisée de la prothèse optimale ainsi qu'une gestion médicale prudente et un contrôle périodique de la fonction de la prothèse. Malgré de nombreuses études relatives au meilleur contrôle de l'anticoagulation et de réduction de la dégénérescence des bioprothèses, il demeure évident qu'aucune prothèse n'offre une solution parfaite et l'élargissement de l'arsenal chirurgical, tel que l'ajout de la procédure de Ross dans les options thérapeutiques, peut significativement améliorer la qualité de vie et le pronostic des patients jeunes souffrants de MVA.

3. OBJECTIFS ET HYPOTHÈSES

De façon générale, il semble y avoir un consensus voulant que la procédure de Ross constitue une alternative intéressante aux RVA classiques, porteuse de bons résultats hémodynamiques et permettant d'éviter, ou de diminuer à tout le moins, les inconvénients des prothèses mécaniques et biologiques classiques. Or, les risques relatifs à la procédure de Ross demeurent significatifs et peu d'outils de stratification du risque sont actuellement disponibles afin d'aider les chirurgiens à mieux sélectionner les patients qui sont susceptibles d'en bénéficier.

Conséquemment, l'identification de prédicteurs et de déterminants de la dégénérescence progressive de l'homogreffe et de l'autogreffe pulmonaires devient une nécessité afin de mieux sélectionner les patients à même de bénéficier de la procédure de Ross et d'améliorer la prise en charge postopératoire de ces patients. L'**hypothèse principale** à l'origine de ce mémoire est donc que la dégénérescence des greffons valvulaires issus de la procédure de Ross est liée à des facteurs cliniques et que les risques peuvent donc être estimés. Les hypothèses spécifiques étaient que, d'une part, la procédure de Ross constitue une chirurgie cardiaque sécuritaire, efficace et porteuse de bons résultats postopératoires à court, moyen et long terme en ce qui a trait à la performance hémodynamique des greffons valvulaires; et d'autre part, que les conditions vasculaires ainsi que les résultats échographiques en postopératoire immédiat seraient les plus grands facteurs prédicteurs d'évolution défavorable durant le suivi des patients.

L'objectif principal de cette étude était donc d'identifier les prédicteurs de dégénérescence échocardiographique durant le suivi postopératoire de l'autogreffe et de l'homogreffe pulmonaire. Les objectifs spécifiques consistaient, dans un premier temps, à évaluer l'intégrité échocardiographique des greffons valvulaires suite à une procédure de Ross; dans un deuxième temps, à évaluer les taux et indications principales des réinterventions ayant été nécessaires sur l'un ou l'autre des greffons; et dans un dernier temps, d'identifier les déterminants cliniques et hémodynamiques qui sont associés à une évolution moins favorable des greffons au long cours.

4. MÉTHODOLOGIE DE L'ÉTUDE

4.1 Cohorte d'étude

Tous les patients âgés entre 18 et 60 ans ayant subi une procédure de Ross à l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec (Université Laval, QC, CANADA) entre le 1^{er} janvier 1990 et le 30 avril 2015 ont été inclus dans la population à l'étude (n=310). Les patients avec une histoire d'endocardite infectieuse active ou traitée (n=28), des antécédents de radiothérapie cervicale ou thoracique (n=3) ainsi que les patients ayant déjà subi une procédure de RVA par le passé (n=8) ont été exclus de la cohorte finale. Également, 3 patients sont décédés durant la période périopératoire et ont été exclus de la cohorte par manque de suivi à long terme (1 décès par rupture de l'anastomose distale et 2 décès par choc cardiogénique). En définitive, 263 patients ont été inclus dans notre cohorte de jeunes adultes avec statut postopératoire de procédure de Ross. Il est à noter qu'il s'agit de l'une des plus volumineuses cohortes de la littérature en ce qui a trait à la procédure de Ross, avec l'un des plus longs suivis sans perte de patients.

4.2 Suivi échocardiographique

Des échocardiographies transthoraciques sériées ont été effectuées annuellement pour tous les patients durant leur suivi postopératoire afin d'évaluer l'intégrité de l'autogreffe et de l'homogreffe pulmonaire ainsi que la fonction et les dimensions ventriculaires. Tous les examens ont été effectués en accord avec les guides de pratiques des sociétés européenne et américaine d'échocardiographie et relus par différents cardiologues expérimentés^{105, 241}.

La progression de la sténose des greffons a été évaluée à l'aide des paramètres standards, c'est-à-dire le gradient moyen transvalvulaire (GM) ainsi que l'aire valvulaire aortique/pulmonaire (AVA/PVA). L'insuffisance valvulaire a été gradée sur une échelle de 0 à 4 selon une approche multiparamétrique tel que recommandé par les sociétés d'échocardiographie²⁴⁸. Cette approche incluait l'imagerie Doppler couleur, le volume régurgitant (RVol) évalué par la méthode PISA (*proximal isovelocity surface area*), la fraction régurgitante (FR), la largeur de la *vena contracta* (VC) ainsi que l'aire de l'orifice régurgitant (ERO).

Les pressions artérielles systémiques ont été mesurées à l'aide d'un sphygmomanomètre électronique à la fin de chaque examen échocardiographique; la pression artérielle pulmonaire a été estimée par la tension veineuse centrale (TVC), telle qu'évaluée par le diamètre de la veine cave inférieure et sa variation durant le cycle respiratoire, additionnée à la pression systolique du

ventricule droit, elle-même estimée par la vitesse de l'insuffisance tricuspидienne. La compliance artérielle systémique a été calculée en divisant le volume d'éjection indexé pour la surface corporelle du patient par le différentiel de pression artérielle systémique ($VE_i / [\text{pression systolique} - \text{pression diastolique}]$). Les pressions artérielles systémiques (SBP) et pulmonaires (SPAP) ainsi que la compliance artérielle systémique (SAC) ont été mesurées depuis la sortie de l'hôpital jusqu'à la dernière visite précédant l'identification d'une dégénérescence significative lorsqu'une dégénérescence significative était rencontrée, ou depuis la sortie de l'hôpital jusqu'à la dernière visite pour les patients exempts de dégénérescence.

4.3 Point d'aboutissement

Le point d'aboutissement primaire de cette étude était l'identification d'une dégénérescence hémodynamique significative telle qu'évaluée par l'échocardiographie Doppler. La dégénérescence de l'autogreffe ou de l'homogreffe était considérée comme significative lorsqu'une augmentation du gradient moyen transvalvulaire de plus de 10mmHg et/ou une augmentation de plus d'un grade d'insuffisance ($>1/4$) était rencontrée de façon stable durant le suivi échocardiographique des patients. Une stabilité des augmentations était nécessaire afin d'exclure les augmentations reliées à de simples erreurs de mesures. La rationnelle soutenant le choix de la dégénérescence et non la réopération comme point d'aboutissement réside dans le fait que certains greffons dégénérés ne font pas l'objet de réopérations et certaines homogreffes doivent être réopérées uniquement en raison de la proximité anatomique de l'autogreffe qui nécessite d'être remplacée, et vice-versa. Également, puisque la dégénérescence est un processus suivant un continuum, un greffon en dégénérescence progressivement n'a pas nécessairement atteint le stade dégénéré et ne serait alors pas inclus dans les analyses, réduisant par le fait même la puissance de l'étude.

4.4 Analyses statistiques

Les résultats sont exprimés sous la forme de moyenne $\pm$ écart-type, médiane [25^e – 75^e percentiles] ou pourcentages lorsqu'appropriés. Les variables continues ont été testées pour la normalité à l'aide du test de Kolmogorov-Smirnov. Les délais jusqu'à dégénérescence ont été présentés à l'aide de courbes de Kaplan-Meier. Les modèles de régressions temps-dépendants de Cox univariés et multivariés ont été produits afin d'identifier les déterminants d'une dégénérescence accélérée pour les deux greffons valvulaires. Les variables de pressions artérielles et de compliance artérielle ont été utilisées comme des variables temps-dépendantes dans les modèles multivariés de

Cox. Toutes les variables des modèles de Cox ont vérifié l'assomption des risques proportionnels à l'aide des résidus de Schoenfeld (tous les $p > 0,20$ pour l'autogreffe et tous les $p > 0,15$ pour l'homogreffe). Toutes les variables cliniquement pertinentes et/ou présentant une valeur $p < 0,20$ dans les modèles univariés étaient incluses dans les modèles multivariés. Une valeur $p < 0,05$ était considérée comme significative. Des courbes des modèles ajustés de Cox ont été utilisées pour présenter la dégénérescence des greffons dans les modèles dichotomiques. Toutes les analyses statistiques ont été produites à l'aide du logiciel SPSS 23.

5. ARTICLE INSÉRÉ

Vascular Burden Impact on Echocardiographic Valvular Grafts Degeneration Following a Ross Procedure in Young Adults

Journal of the American College of Cardiology; 2017 Aug 22;70(8):1099-1101.

Louis Simard, BSc; Jean Perron, MD; Mylène Shen, MSc; Lionel Tastet, MSc; Siamak Mohammadi, MD; Marine Clisson, BSc; Anthony Poulin, MD; Marie-Annick Clavel, DVM PhD.

5.1 Résumé

Objectif: La procédure de Ross est une chirurgie visant à remplacer la valve aortique par la valve pulmonaire native du patient en position aortique (autogreffe). Une homogreffe pulmonaire est ensuite insérée en position pulmonaire. Le but de cette étude était d'identifier les déterminants des premiers stades de dégénérescence des greffons valvulaires documentée par échocardiographie.

Méthodes : 263 patients avec une maladie valvulaire aortique sévère sur leur valve native ont subi une procédure de Ross à l'IUCPQ entre 1990 et 2015. Ces patients ont été étroitement suivis par échocardiographies sériées. Nous avons défini l'initiation de la dégénérescence échocardiographique des greffons comme une augmentation du gradient moyen >10mmHg ou une augmentation du grade d'insuffisance >1/4 lorsque comparés aux valeurs postopératoires. Nous avons utilisé des modèles de Cox pour identifier les déterminants de dégénérescence.

Résultats : L'âge moyen des patients était de 41 ± 11 ans et le suivi médian était de 15 ans. Au total, 83 autogreffes et 108 homogreffes ont commencé à dégénérer. Les prédicteurs de dégénérescence de l'homogreffe étaient la tension artérielle pulmonaire au cours du suivi (Rapport de risque [RR]=1,15 par augmentation de 5mmHg; $p < 0,001$), la taille d'homogreffe implantée ($RR=1,12$ par augmentation de 1mm de diamètre; $p=0,001$) et la présence d'une IP légère à la sortie de l'hôpital ($RR=8,65$; $p=0.001$). En ce qui concerne l'autogreffe, la présence d'une prothèse d'aorte ($RR=7,51$; $p=0,0005$), une compliance artérielle supérieure ($RR=1,15$; $p=0,001$) ainsi qu'une pression artérielle systolique plus élevée au cours du suivi ($RR=1,03$ par augmentation de 10mmHg; $p=0,03$) et une IA légère à la sortie de l'hôpital ($RR=10,88$; $p=0.03$) étaient tous associés à une dégénérescence accélérée de l'autogreffe.

Conclusions : À notre connaissance, il s'agit de la première étude montrant l'impact majeur des conditions vasculaires sur la dégénérescence des greffons pulmonaires et aortiques.

5.2 Article

Mechanical valves require anticoagulation therapy, and bioprostheses have a relatively short lifetime, especially in young adult patients ⁸⁴. The Ross procedure may overcome these issues without any anticoagulation needed and allow for possible longer graft integrity. However, studies have pointed out high rates of reoperation ^{249, 250}. We thus aimed to identify determinants of echocardiographic degeneration of both autografts and homografts in a young adult population.

Among adult patients who underwent a Ross procedure, 263 with stenosis or insufficiency of native aortic valves were included. Clinical echocardiographic follow-up consisted of annual echocardiography during the first 3 years, every 2 years from the 4th to the 15th year, and yearly again thereafter. Follow-up was complete in all patients who underwent a mean of 1.01 ± 0.21 echocardiographies per year. The systolic blood pressure (SBP) and systolic pulmonary arterial pressure (SPAP), and systemic arterial compliance (SAC) were measured from the discharge visit to the last visit before graft degeneration criteria were met or to the last follow-up visit in patients without valve degeneration. These variables were used as time-dependent variables in the multivariable Cox models. Valvular insufficiencies were graded on a scale from 0 to 4, based on a multiparameter assessment as recommended by echocardiographic societies ¹⁰⁵. Based on serial echocardiography examinations, we defined autograft and homograft degeneration as an increase in mean transvalvular gradients (MGs) >10 mm Hg and/or an increase of >1 insufficiency grade ($>1/4$) compared with pre-discharge echocardiographic examination. The time to degeneration was calculated as the time between the surgery and the time of the first observation of echocardiographic degeneration.

On average, patients were 41 ± 11 years old, and 58% were men. The comorbidity rate was low, with 6% of patients having diabetes and 22% of patients having hypertension; 82% of patients had a bicuspid aortic valve. Predominant indication for surgery was isolated aortic stenosis (69%). Two Ross techniques were used: 84% of patients had root replacement with aortic root strengthening techniques; and 16% of patients had inclusion. Hemodynamic results were excellent in both autografts (MG: 4.8 ± 2.6 mm Hg at discharge and 5.6 ± 5.5 mm Hg at 15 years; $p = 0.12$) and homografts (4.0 ± 3.0 and 8.2 ± 6.3 mm Hg; $p < 0.001$). More than mild insufficiency at 15 years was observed in 17 (20%) autografts and 14 (16.7%) homografts.

During a median follow-up time of 15 years (range: 1 to 25 years), 38 (14%) patients underwent a second valve operation with either an autograft ($n = 31$; 12%) or a homograft ($n = 21$;

8%). Based on echocardiographic assessment, 83 (32%) autografts and 108 (41%) homografts degenerated. Interestingly, 93% of autografts and 84% of homografts reached degeneration by insufficiency. Both autograft and homograft degeneration (as time-dependent variables) were strong predictors for reoperation (hazard ratio [HR]: 153.63; 95% confidence interval [CI]: 41.13 to 573.86; $p < 0.0001$, and HR: 23.28; 95% CI: 7.03 to 77.13; $p < 0.0001$, respectively).

The degeneration rates of 10- and 20-year homografts were 24% and 61%, respectively. In Cox regression analysis adjusted for sex, age (HR: 0.98; 95% CI: 0.96 to 1.00; $p = 0.04$), dyslipidemia (HR: 1.47; 95% CI: 1.01 to 2.64; $p = 0.05$), mild pulmonary insufficiency at discharge (HR: 8.65; 95% CI: 2.53 to 29.64; $p = 0.001$), homograft size (HR: 1.12; 95% CI: 1.01 to 1.27; $p = 0.03$), and SPAP (as a time-dependent variable: HR: 1.15; 95% CI: 1.08 to 1.27 per 5 mm Hg increase; $p < 0.001$) were independently associated with faster homograft degeneration (Figure 5.1A).

The 10- and 20-year degeneration rates of the autografts were 12% and 56%, respectively. After adjustment for age, sex, and Ross technique, SBP (HR: 1.03; 95% CI: 1.02 to 1.05 per 10 mm Hg increase; $p = 0.03$) and SAC (HR: 1.15; 95% CI: 1.06 to 1.28; $p = 0.001$) (as time-dependent variables), ascending aorta replacement (HR: 7.51; 95% CI: 2.73 to 20.64; $p = 0.0005$), and mild aortic insufficiency at discharge (HR : 10.88; 95% CI: 1.29 to 91.44; $p = 0.03$) were associated with faster autograft degeneration (Figure 5.1B). Antihypertensive medication was not associated with less autograft degeneration, probably due to the high systolic blood pressure in several treated patients. Patients operated for pure aortic insufficiency showed a strong trend towards weaker evolution of the autograft (HR: 1.70; 95% CI: 0.97 to 2.98; $p = 0.06$).

The year of the surgery (accounting for changes in surgical techniques and medical therapies) was significantly associated with worse graft evolution ($p = 0.001$) in both models; however, it did not change the results. Considering reoperations and deaths in competitive-risks regression models also gave similar results.

In this series of patients who underwent the Ross operation, an increase in both systemic and pulmonary arterial pressures were found to be independent risk factors for autograft and homograft degeneration, respectively. These results suggested that aggressive blood pressure control should be initiated post-operatively and prolonged throughout the life of the patient to reduce the risk of potential reoperations. We hypothesized that the mechanism through which the degeneration occurs was linked to the previously demonstrated autograft dilation. The association

between ascending aorta prosthesis and fast autograft degeneration could be related to an active process through which Dacron prostheses could alter the arterial tension-compliance relationship or be a passive marker of structural collagen fiber impairment. Further studies will be required to evaluate these hypotheses. Nonetheless, Ross procedure patients showed excellent and highly encouraging results with both grafts even after >20 years of follow-up. With increasing knowledge regarding the evolution of autografts and homografts, we hope to better target patients who will benefit the most from the procedure and to improve postoperative management of patients.

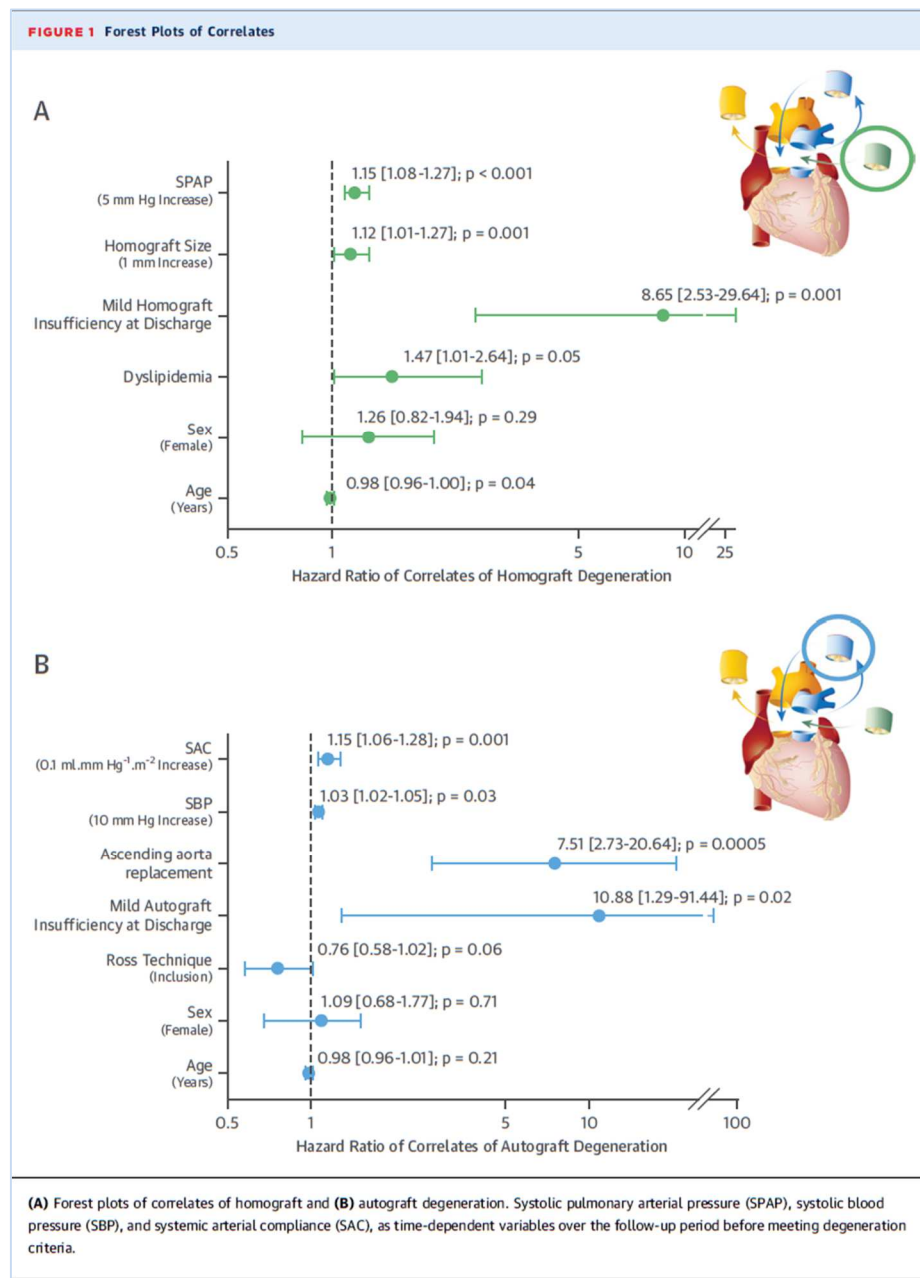


Figure 5.1 – Forest Plots of Correlates of homograft and autograft degeneration.

6. DISCUSSION

6.1 Pronostic postopératoire

Dans sa globalité, l'expérience de la procédure de Ross, à l'IUCPQ, a su démontrer des **résultats satisfaisants** durant le suivi postopératoire à long terme des patients souffrant de maladies valvulaires aortiques sévères. Les données péri- et postopératoires sont résumées dans le Tableau B (Suppléments). En dépit de la complexité technique intrinsèque de la procédure, la mortalité opératoire et périopératoire, les taux de complications majeures et le fardeau hospitalier (temps de chirurgie, durée d'hospitalisation, temps de convalescence, complications/réhospitalisations) se sont avérés être comparables avec les valeurs retrouvées dans les études de cohortes de valves mécaniques et biologiques^{134, 149, 251, 252}. De plus, la **survie à long terme (>90% à 20 ans, incluant 14% de réopération) semble être non inférieure, voire même supérieure**, à la survie observée dans les cohortes de prothèses conventionnelles, et une étude randomisée contrôlée à large spectre comparant ces trois procédures devrait être entamée afin de confirmer ou d'infirmer cette hypothèse.

L'évaluation échocardiographique rigoureuse a su démontrer une préservation de l'intégrité des greffons valvulaires dépassant nos attentes et nettement supérieure à celle observée dans les cohortes de bioprothèses²⁵²⁻²⁵⁴. Individuellement, à 10 et 20 ans de suivi respectivement, on observe que 75% et 40% des patients ne présentaient aucun signe de dégénérescence significative sur aucun des deux greffons (Figure 6.1), alors que 60-80% des bioprothèses auraient atteint un stade dégénéré nécessitant d'être remplacées pour la même période de temps¹⁴⁹.

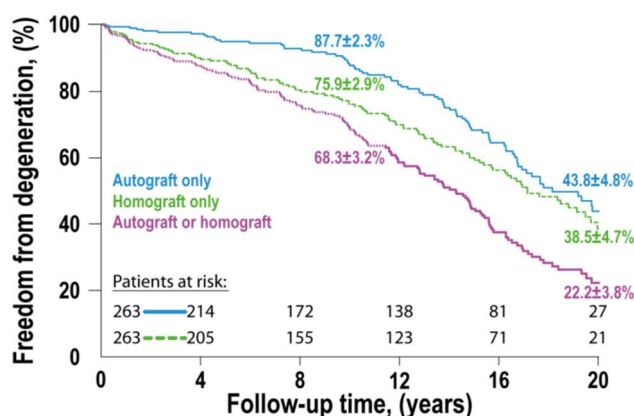


Figure 6.1 – Courbe de Kaplan-Meier montrant la survie libre de dégénérescence de l'autogreffe et de l'homogreffe pulmonaire durant le suivi postopératoire.

Bleu: dégénérescence de l'autogreffe uniquement; Vert: dégénérescence de l'homogreffe; Violet: dégénérescence de l'autogreffe OU de l'homogreffe.

Sur l'ensemble de la cohorte, l'autogreffe et l'homogreffe ont montré une majoration modeste du gradient moyen et de l'aire valvulaire, ne démontrant pas de sténose significative des greffons au terme du suivi à 15 ans ($GM_{\text{Aortique}} = 9,8 \pm 9,4$ mmHg et $AVA = 2,0 \pm 0,8$ cm²; $GM_{\text{Pulmonaire}} : 12,4 \pm 7,8$ mmHg et $PVA = 1,2 \pm 0,7$ cm²). En ce qui a trait aux insuffisances, cependant, on note une **augmentation progressive des niveaux d'insuffisance valvulaire**, tant au niveau de l'autogreffe que de l'homogreffe. De ce fait, le **mécanisme majoritaire de défaillance/dégénérescence** des greffons se produit principalement par augmentation de l'insuffisance valvulaire (**Figure 6.2**).

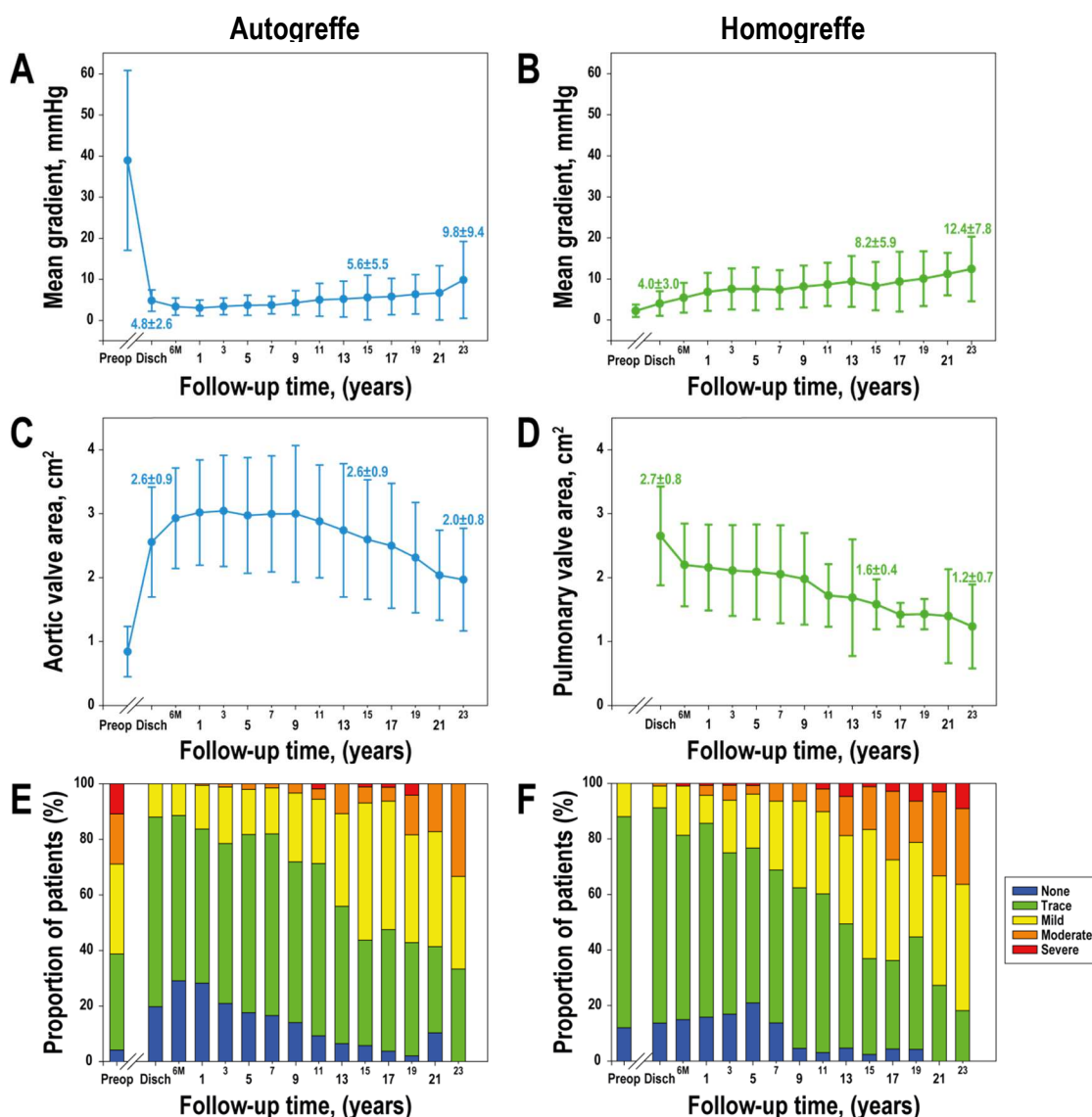


Figure 6.2 – Évolution postopératoire du profil hémodynamique de l'autogreffe (A, C, E) et de l'homogreffe (B, D, F) suivant la procédure chirurgicale de Ross.

A-B) Évolution du gradient transvalvulaire moyen; C-D) Évolution de l'aire valvulaire efficace; E-F) Évolution des prévalences des grades d'insuffisance valvulaire.

Ces excellents résultats reflètent tous, d'une part, l'**efficacité de la procédure de Ross**, d'autre part l'**expertise chirurgicale** et l'ascension de la courbe d'apprentissage des chirurgiens oeuvrant à l'IUCPQ, mais également le **rigoureux processus de sélection des patients** admissibles à la procédure. Les caractéristiques de la population de l'étude sont résumées dans la Tableau A (Suppléments). L'absence de comorbidités majeures ainsi que le jeune âge des patients au moment de la chirurgie rend difficile la comparaison entre les valves biologiques et la procédure de Ross et il est probable que le temps de suivi, quoi que déjà satisfaisant, soit encore insuffisant afin de bien évaluer l'évolution de la mortalité, des défaillances des greffons valvulaires et des réopérations subséquentes. Toutefois, un nombre grandissant de réopérations sont rapportées durant les seconde et troisième décennies suivant la procédure, remettant par le fait même en question la durabilité au long cours de l'autogreffe pulmonaire^{201, 202, 204, 244}. Cela dit, des études ont néanmoins démontré que les réopérations post-procédure de Ross s'accompagnaient de résultats hautement satisfaisants quant à la mortalité, au même titre que les réopérations pour bioprothèses dégénérées.

6.2 Importance clinique de l'intégrité échocardiographique des greffons

Il est à noter que le point d'aboutissement primaire de l'étude possède une forte importance clinique pour la prise en charge postopératoire des patients. **La survenue d'une dégénérescence échocardiographiquement significative s'est avérée être un puissant prédicteur d'une future réopération valvulaire**, autant pour l'autogreffe (RR=153,63 [41,13–573,86]; $p<0,0001$) que pour l'homogreffe (RR=23,28 [7,03–77,13]; $p<0,0001$). En ajustant les modèles pour l'âge et le sexe du patient, les résultats sont demeurés les mêmes (toutes valeurs $p<0,0001$). D'ailleurs, le délai moyen entre la chirurgie et la dégénérescence était de $11,4\pm 6,7$ années pour l'autogreffe et $10,6\pm 6,8$ pour l'homogreffe respectivement alors que, en comparaison, les délais de réopérations n'étaient que légèrement supérieurs avec $12,3\pm 7,0$ années et $12,3\pm 7,1$ années. Par conséquent, **l'objectivation d'une détérioration des profils hémodynamiques tant au niveau de l'homogreffe que de l'autogreffe devrait sonner une alarme** pour le clinicien et le chirurgien afin d'assurer un suivi plus rapproché, de traiter les facteurs de risques associés à la progression de cette dégénérescence pour tenter d'éviter l'atteinte du stade dégénéré et, ultimement, de planifier une future réopération potentielle chez ce patient.

6.3 Déterminant de la dégénérescence hémodynamique

Malgré les bonnes évolutions dans l'ensemble des patients de la cohorte, on note toutefois une **minorité de patients (<15%)** qui ont présenté un **suivi moins favorable** et ayant recouru à une seconde intervention chirurgicale pour remédier à leur résurgence de MVA. Notamment, plus de 90% des dégénérescences échocardiographiques objectivées, autant sur l'autogreffe que sur l'homogreffe, ont été observées par l'atteinte du critère d'augmentation du grade d'insuffisance valvulaire de $>1/4$ lorsque comparée aux valeurs à la sortie de l'hôpital. Par conséquent, il est à conclure que le **mécanisme prédominant de détérioration des greffons valvulaires est l'insuffisance** et non la sténose, conclusion qui est corroborée par plusieurs autres études sur le sujet^{203, 205, 230, 232, 241}.

6.3.1 Défaillance de l'autogreffe

De façon générale, l'indication chirurgicale primaire de ces réopérations est une insuffisance aortique développée secondairement à une dilatation croissante de la néo-racine aortique²⁰¹⁻²⁰³. Il est normal de constater une augmentation du diamètre de la racine aortique durant la phase postopératoire qui consiste en la période d'adaptation physiologique de la racine pulmonaire aux nouveaux profils de pressions élevées du ventricule gauche. On observe d'ailleurs une augmentation significative du diamètre de l'autogreffe durant les premiers jours/mois postopératoires, suivi d'une stabilisation du diamètre^{232, 255}. Évidemment, une dilatation supérieure et croissante risque cependant de générer une traction sur l'anneau aortique de l'autogreffe et, conséquemment, d'empêcher la coaptation efficace des feuillets valvulaires. Nous avons d'ailleurs pu observer une différence significative quant à l'évolution des diamètres de la racine aortique chez les patients rencontrant un critère de dégénérescence échocardiographique (p de l'interaction = 0,006) ainsi que chez les patients présentant une indication de réintervention chirurgicale sur l'autogreffe (p de l'interaction < 0,001) (**Figure 6.3**). La dilatation de l'autogreffe a souvent été observée dans les cohortes de réopérations et est considérée comme la pathologie causale de la défaillance de l'autogreffe.

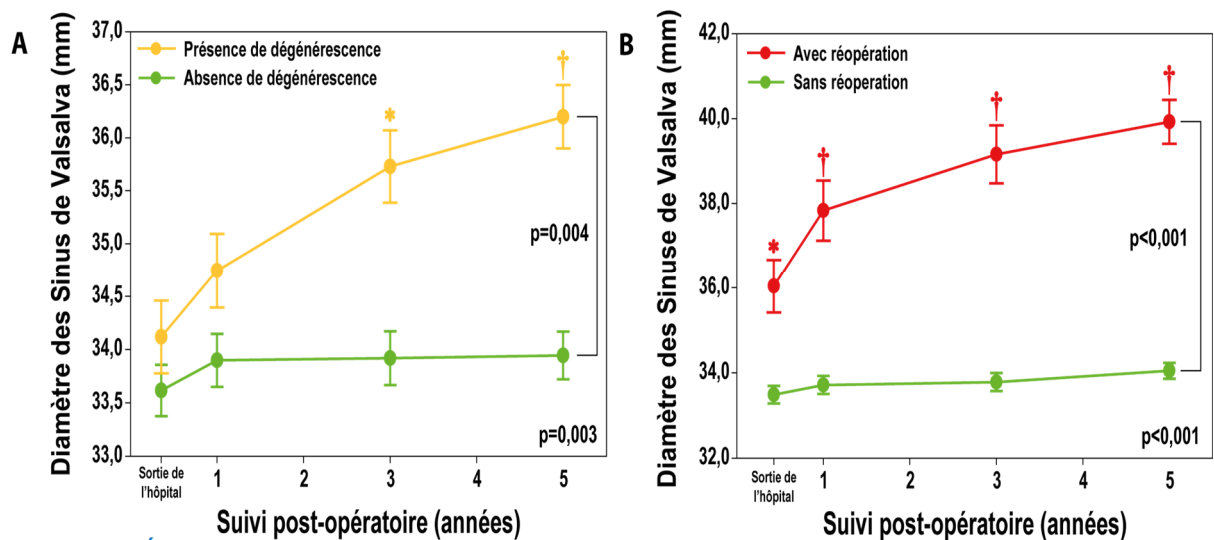


Figure 6.3 – Évolution du diamètre de la néo-racine aortique après la procédure de Ross chez les patients avec présence de signes échocardiographiques de dégénérescence significative (A) et chez les patients nécessitant une réopération sur l'autogreffe pulmonaire (B).

Manuscrit en cours.

Puisque les études histologiques antérieures réalisées sur les bioprothèses et les homogreffes explantées ont clairement démontré que ces prothèses dégèrent suite à une calcification et une rigidification progressive¹⁴⁶ au fil du temps, un nouveau courant de pensée est né voulant qu'une implantation d'une homogreffe de plus grande taille permettrait de réduire l'impact de la resténose et, conséquemment, de prolonger l'espérance de vie la prothèse. Or, nous avons constaté que, considérant que le mécanisme prédominant de dégénérescence est l'insuffisance valvulaire, l'utilisation d'homogreffes de diamètres supérieures augmente significativement le risque de dégénérescence par intensification de l'IP. Par conséquent, l'implantation d'une d'homogreffe de plus grande taille pourrait malheureusement échanger une complication pour une autre, car le report de la sténose future pourrait accélérer le processus de développement de l'insuffisance.

6.3.2 Influences vasculaire et valvulaire

Même si les mécanismes derrière la défaillance progressive des greffons valvulaires issus de la procédure de Ross demeurent à ce jour mal compris, plusieurs facteurs ont été soulevés comme liens potentiellement causals ou aggravants. Tout d'abord, l'étude des divers facteurs influençant l'intégrité au long cours des greffons valvulaires a permis de montrer pour la première fois l'importance des conditions vasculaires. Parmi ceux-ci, **l'excès de stress pariétal tel qu'évalué par la pression artérielle** était significativement associé à un risque accru de développer une

insuffisance aortique ou pulmonaire au cours du suivi postopératoire. En plus, la **compliance artérielle systémique** semble également avoir son rôle à jouer dans la préservation ou le dépérissement de l'autogreffe. Il est encore impossible d'affirmer si la compliance artérielle comporte un lien de causalité du développement de l'insuffisance aortique au niveau de l'autogreffe. Cependant, nos résultats montrent qu'une plus grande compliance artérielle est positivement associée à une dilatation plus marquée de la racine aortique (**Figure 6.4**). Des études ciblées seront nécessaires afin de vérifier l'hypothèse voulant que la dilatation de la racine aortique constitue l'élément central à l'origine de l'insuffisance de l'autogreffe et qu'une compliance artérielle plus élevée serait en fait une cause de dilatation.

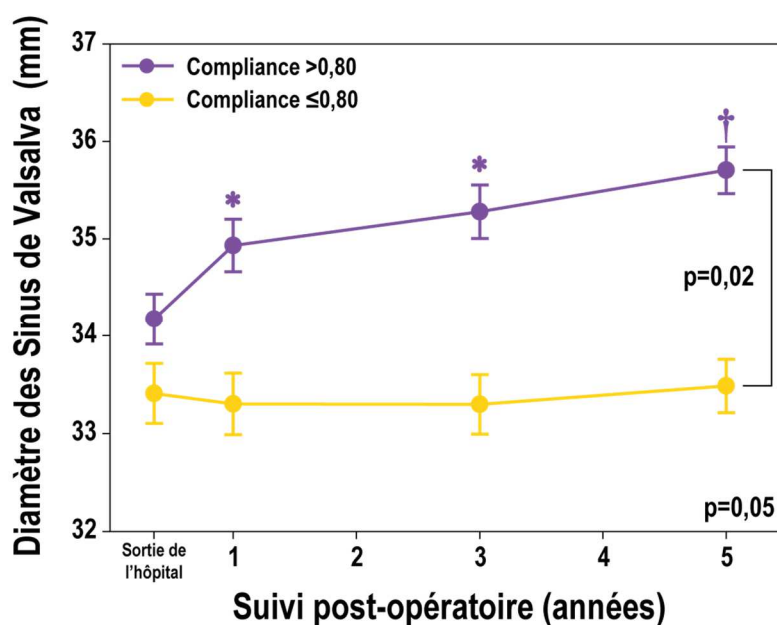


Figure 6.4 – Évolution du diamètre de la néo-racine aortique en fonction de la compliance artérielle systémique.
Manuscrit en cours.

À cet effet, notre hypothèse serait que la présence d'une néo-racine aortique rigide et moins malléable pourrait empêcher ou freiner la dilatation pathologique de la racine aortique qui semble être l'étiologie primaire de l'insuffisance progressive. Cette réalité serait d'autant plus importante chez les patients souffrant d'hypertension artérielle chez qui les fortes pressions sanguines pourraient être contre-balançées par une compliance artérielle diminuée et ainsi, permettre à l'autogreffe de conserver sa taille physiologique. D'ailleurs, les patients présentant à la fois une compliance artérielle augmentée ($>0,80 \text{ ml}\cdot\text{mmHg}^{-1}\cdot\text{m}^{-2}$) et une tension artérielle systolique $>120\text{mmHg}$ ont démontré une plus grande et plus rapide augmentation du diamètre des sinus de

Valsalva dans des analyses de sous-groupes que les patients présentant une compliance artérielle diminuée ($\leq 0,80 \text{ ml}\cdot\text{mmHg}^{-1}\cdot\text{m}^{-2}$) indépendamment de la pression artérielle (p de l'interaction = 0,12).

Malheureusement, puisque les patients cibles de la procédure de Ross sont de jeunes patients, ceux-ci souffrent fréquemment de syndrome de la bicuspidie valvulaire aortique qui, comme déjà mentionné précédemment, s'accompagne souvent d'altérations de la matrice extracellulaire de la paroi artérielle perturbant la microarchitecture de la media de l'aorte¹⁵. Ces anomalies, combinées à la présence d'un flot sanguin excentrée, sont d'ailleurs responsables de la prédisposition des patients BVA à présenter des dilatations et/ou anévrismes de l'aorte ascendante. Par ailleurs, des similarités entre les **anomalies de la paroi aortiques des patients porteurs de BVA et les patients nécessitant une réopération suite à procédure de Ross ont été soulevées**^{206, 256, 257}. Les anomalies matricielles de la paroi aortique secondaire à un profil d'expression génique différent chez les patients bicuspidés pourraient accroître la susceptibilité de ces patients à un remodelage et une dilatation de l'anneau aortique. Il est à rappeler que l'origine embryonnaire de la bicuspidie aortique rend la media du tronc pulmonaire tout aussi susceptible de présenter des anomalies d'intégrité histologique et donc, pourrait prédisposer ces patients à une dilatation sévère suivant la transposition de la valve pulmonaire en position aortique^{230, 256, 258-260}. Or, contre toutes attentes, une étude histologique effectuée sur des autogreffes explantées n'a su montrer aucune association entre la BVA et les changements histologiques pouvant expliquer la défaillance de l'autogreffe^{145, 261}. Une étude comparative de l'évolution des racines aortiques entre les patients bicuspidés et tricuspides permettrait d'élucider cette hypothèse, mais le recrutement de patients tricuspides dans les cohortes de Ross demeure difficile de par la forte prépondérance de bicuspidie valvulaire chez les jeunes adultes souffrant de MVA sévères.

Dans notre cohorte, nous avons également remarqué que les **patients opérés pour une IA sévère isolée comme indication primaire de chirurgie démontraient une évolution moins favorable** que les patients opérés pour SA sévère ou MVA mixtes. Effectivement, nous avons pu dénoter une augmentation plus importante des dimensions de l'autogreffe dans ce sous-groupe de patient (**Figure 6.5**), ce qui est cohérent avec d'autres conclusions retrouvées dans la littérature. Il est probable que les patients présentant une IA sévère isolée comme indication primaire de chirurgie pourraient posséder des profils prédisposant à la genèse de cette maladie valvulaire et pourraient ainsi demeurer plus à risque de récurrence après la chirurgie.

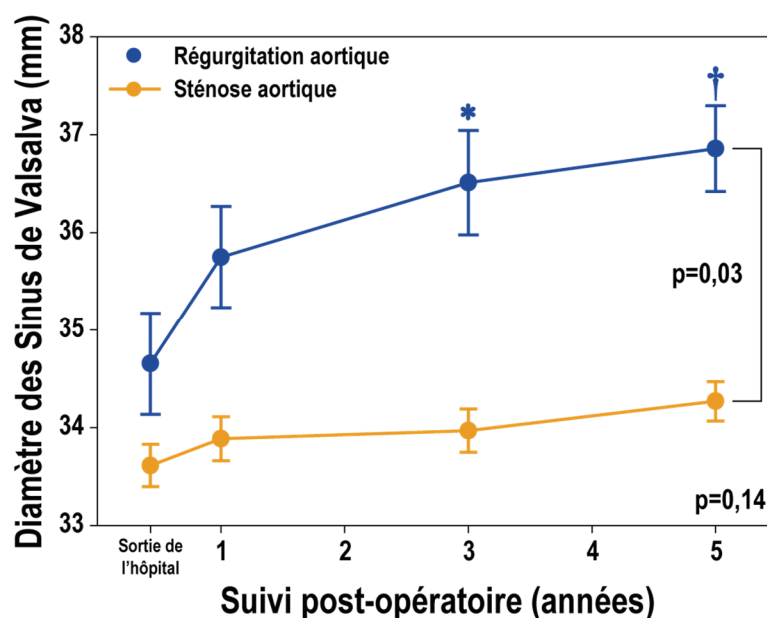


Figure 6.5 – Évolution du diamètre de la néo-racine aortique en fonction de la maladie valvulaire aortique prédominante.

Manuscrit en cours.

Conséquemment, le choix d'opter pour une procédure de Ross dans cette population bien définie pourrait être à reconsidérer, particulièrement dans le contexte où d'autres interventions demeurent disponibles. Parmi celles-ci se trouve la plastie valvulaire telle qu'abordée à la section 3.2.1, qui s'avère réservée aux patients présentant une IA pure et isolée. De plus, advenant la nécessité d'une plastie aortique combinée à un remplacement de l'aorte ascendante, la procédure de « *valve-sparing* » de Tirone David peut être effectuée (**Figure 6.6**). L'opération permet un remplacement des segments proximaux de l'aorte tout en épargnant la valve native du patient. Suite à l'excision de l'aorte ascendante pathologique, la valve aortique devient accessible afin de procéder à une réparation par valvuloplastie. Une fois la réparation effectuée, une prothèse Dacron d'aorte ascendante peut être suturée à la racine aortique et au segment plus distal de l'aorte ascendante ou de la crosse aortique, dépendamment de la section aortique excisée en début de procédure, pour compléter la procédure. Le chirurgien peut ainsi renforcer et reformer l'anatomie normale d'une racine aortique qui se serait dilatée, nommée annuloectasie, qui pourrait être à l'origine de l'IA observée. D'ailleurs, l'une des hypothèses expliquant l'évolution moins favorable des patients souffrant d'IA isolée subissant une procédure de Ross pourrait résider dans l'absence de procédure de stabilisation de l'anneau aortique dans la procédure de Ross comme on retrouve classiquement dans la procédure de Tirone David (**Figure 6.5B**).

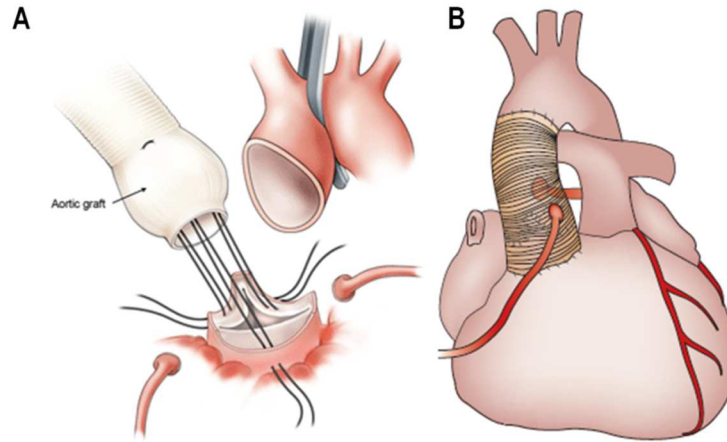


Figure 6.6 – Procédure de Tirone David dans le remplacement de l'aorte ascendante proximale et le traitement de l'annuloectasie.

La procédure de David consiste en la résection de la portion de l'aorte ascendante dégénérée et son remplacement par une prothèse Dacron suturée au niveau de la racine aortique et la portion plus distale de l'aorte. Une plastie valvulaire aortique ainsi qu'une solidification de l'anneau aortique, advenant le cas d'une régurgitation aortique associée, peut être effectuée permettant ainsi une stabilisation de la valve aortique et un rétablissement de sa coaptation physiologique.

6.3.3 Surcharge hémodynamique

Également, les **éléments de surcharge pourraient favoriser une dilatation accrue**. Parmi ces éléments figurent entre autres un volume éjectionnel augmenté, une pression artérielle plus importante ainsi que la présence d'une insuffisance légère à la sortie de l'hôpital comme déjà rapportée dans la littérature concernant l'insuffisance mitrale²⁶². Toutes ces sources de surcharges sont à même d'exercer une contrainte supplémentaire sur l'autogreffe ou l'homogreffe, augmentant ainsi le risque de dégénérescence de ceux-ci et, qui plus est, accélérant aussi son processus. Ces résultats suggèrent que les patients subissant une chirurgie pourraient être plus sensibles aux variations et aux augmentations même légères de pressions artérielles et devraient donc être traités en conséquence. Une médication visant la réduction des valeurs de tensions artérielles devrait donc être instaurée durant la phase postopératoire du patient et prolonger durant toute la vie du patient. Ce faisant, l'allègement du fardeau vasculaire octroyé par l'abaissement de la pression sanguine pourrait réduire ou ralentir la dégénérescence et possiblement éviter le besoin d'une réopération future.

6.3.4 Technique chirurgicale

Pour terminer, une autre dimension importante étant étroitement liée à l'évolution des patients en phase postopératoire est, sans contredit, la qualité de la procédure chirurgicale en soi. L'expérience chirurgicale du chirurgien, le nombre de procédures de Ross effectuées ainsi que la

minutie du chirurgien constituent évidemment des facteurs centraux favorables à un bon pronostic. Au-delà de cette courbe d'apprentissage, on trouve également d'autres déterminants des résultats opératoires. Tout d'abord, l'absence d'armature fibreuse et rigide autour de la valve pulmonaire native, contrairement à la valve aortique, représente un risque intrinsèque de dilatation potentiel de l'autogreffe. À cet effet, **le renforcement de l'autogreffe par la technique chirurgicale d'inclusion**, consistant à implanter l'autogreffe à l'intérieur de l'anneau fibreux de la valve aortique native, a été **démontré comme étant un facteur protecteur contre la dilatation pathologique de l'autogreffe** ($p=0,01$ dans notre cohorte) et a pu diminuer les taux de réopérations dans plusieurs cohortes de patients, en comparaison à la technique de remplacement complet de la racine aortique par la racine pulmonaire^{201, 226, 263}.

De plus, plusieurs patients ont présenté, au moment de la procédure, une indication chirurgicale au niveau de l'aorte proximale ou ascendante et ont conséquemment subi une procédure concomitante de **remplacement de l'aorte ascendante (RAA)** par prothèse Dacron (**Figure 6.6**).

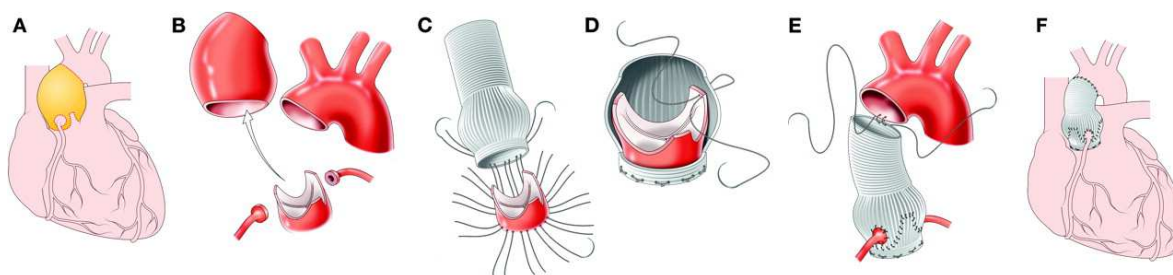


Figure 6.7 – Procédure chirurgicale de remplacement de l'aorte ascendante suite à une dilatation, un anévrisme ou une dissection aortique sévère.

Tirée de : Yves d'Udekem. **Aortic valve surgery in children**. Heart, 2011;97(14):1182-1189.

Dans ce sous-groupe de la population, malgré une proportion modeste de dégénérescence (6 autogreffes dégénérées sur 38 patients Ross-RAA), nous avons observé un **risque important de défaillance précipitée de l'autogreffe** avec 80% des dégénérescences se produisant dans les deux premières années postopératoires. Une fois encore, ceci semble coïncider avec une dilatation plus prononcée et plus rapidement progressive des néosinus de Valsalva (**Figure 6.7**). De futures études seront également requises afin d'évaluer la validité de cette hypothèse.

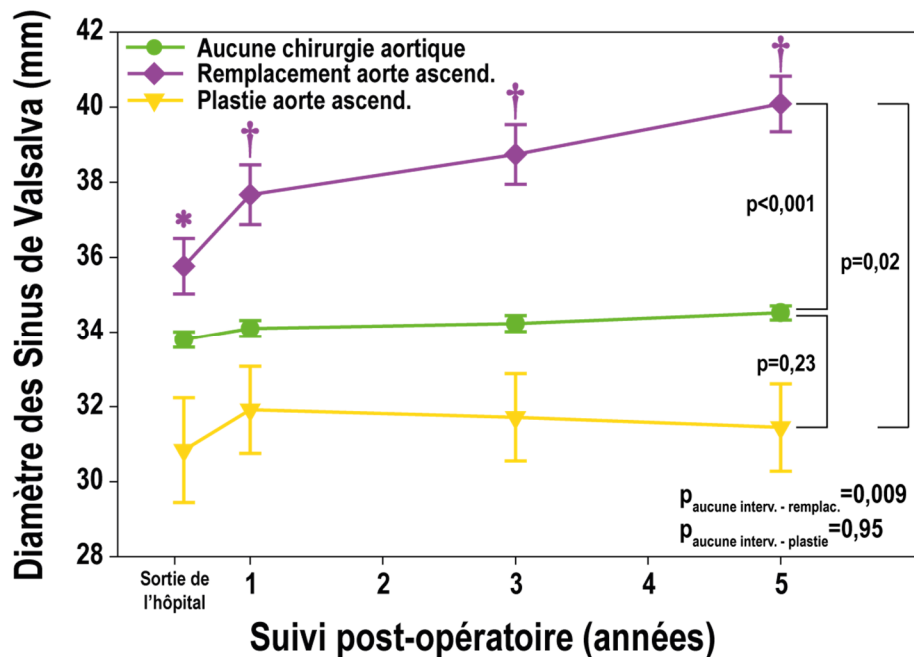


Figure 6.8 – Évolution du diamètre de la néo-racine aortique en fonction du type de chirurgie aortique concomitante.

Manuscrit en cours.

Par ailleurs, ces dégénérescences retrouvées chez les patients post-procédure de Ross et RAA ont nécessité une réintervention sur leur autogreffe. Ces défaillances étant beaucoup plus précoces que les dégénérescences habituelles (<2 ans versus 10-12 ans), deux questions majeures sont à soulever : 1) quels sont les mécanismes par lesquels les patients souffrent de telles dégénérescences fulgurantes; et 2) quels sont les patients nécessitant un RAA concomitant qui sont les plus susceptibles de souffrir de défaillance de l'autogreffe et qui, par conséquent, ne représentent plus de bons candidats à la procédure de Ross?

Premièrement, nous pensons que la prothèse d'aorte ascendante de type Dacron pourrait altérer significativement la **relation complexe entre la compliance artérielle et la pression sanguine**. De par son design, la prothèse possède une compliance radiale nulle. Or, la dilatation vasculaire radiale constitue un phénomène essentiel au maintien de la pression artérielle chez un sujet sain. L'abolition de cette compliance au niveau de l'aorte ascendante remplacée pourrait donc induire une **hypertension sanguine centrale** au moment de la systole ventriculaire (hypertension qui ne pourrait être détectée à l'aide d'un sphygmomanomètre sur l'artère brachiale) doublée d'une **accélération du flux sanguin rétrograde** vers la racine aortique en début de diastole ventriculaire. Ensemble, cette combinaison pourrait imposer une contrainte mécanique supplémentaire sur l'autogreffe pulmonaire et pourrait être impliquée dans sa détérioration et/ou sa dilatation.

De plus, le besoin de poser un acte chirurgical sur l'aorte ascendante pourrait être un signal d'alarme reflétant une perte de l'intégrité du tissu conjonctif médial de la paroi aortique comme il a déjà été mentionné chez les patients porteurs de BVA. Ce faisant, l'autogreffe pulmonaire pourrait également présenter une architecture histologique perturbée et, combinée aux nouveaux profils de pressions élevées du ventricule gauche, l'autogreffe biochimiquement affaiblie pourrait être plus susceptible de souffrir d'une dégénérescence rapide et précoce durant le suivi. De façon intéressante, nous avons observé une différence significative dans le diamètre des sinus de Valsalva et dans son rythme d'évolution entre les patients subissant un RAA et les patients n'ayant aucune chirurgie aortique concomitante alors qu'aucune différence ni dilatation n'étaient présentes entre les patients subissant qu'une plastie de l'aorte ascendante (PAA) et les patients sans chirurgie aortique concomitante (**Figure 6.8**). Ainsi, il est plausible que l'impossibilité de procéder à une PAA chez les patients nécessitant un RAA témoigne encore davantage d'une altération d'envergure de l'architecture vasculaire. Dans le futur, cette hypothèse mériterait d'être approfondie à l'aide d'études histologiques puisqu'à l'advenant sa confirmation, la présence d'une aortopathie ou d'une quelconque atteinte de l'intégrité de la matrice extracellulaire pourrait constituer de nouvelles contre-indications à la procédure de Ross. Malheureusement, pour cette sous-population précise de patients, la procédure de Ross pourrait ne pas être une option viable puisqu'elle se traduirait par le remplacement complexe d'une valve incompétente par une seconde valve incompétente.

Quoi qu'il en soit, les dilatations et/ou anévrismes de l'aorte constituent des pathologies graves qui se doivent d'être adressées en chirurgie. Nos résultats, cependant, semblent remettre en doute la pertinence de la procédure de Ross chez cette sous-population d'individus. Compte tenu des défaillances précoces de l'autogreffe menant rapidement à une réopération, ces patients pourraient éventuellement bénéficier davantage d'une autre procédure telle que la procédure de Bentall (RAA + RVA par prothèse mécanique). Évidemment, des études plus approfondies seront nécessaires pour, dans un premier temps, évaluer l'association soulevée entre la procédure concomitante de RAA et la défaillance de l'autogreffe et, dans un second temps, identifier les mécanismes impliqués dans cette dernière : est-ce qu'il s'agit d'un processus actif altérant la relation complexe entre la compliance artérielle et la tension artérielle?; s'agit-il à l'inverse d'un marqueur passif d'atteinte structurelle du tissu conjonctif artériel?; ou serait-ce plutôt une combinaison des deux? De futures études histologiques seront en mesure de répondre à ces questions et, ultimement, permettront d'affiner davantage la sélection des jeunes patients les plus susceptibles de bénéficier

de la procédure de Ross et d'améliorer la stratification du risque chez cette population. Néanmoins, indépendamment de ces hypothèses, nous croyons que ces patients devraient être suivis de façon plus étroite et rapprochée après leur procédure de Ross-RAA, particulièrement durant leurs premières années postopératoires.

CONCLUSION

En résumé, à l'aboutissement de ce projet de maîtrise, nous sommes persuadés que la procédure chirurgicale de Ross consiste en une chirurgie de remplacement valvulaire aortique dotée d'excellents résultats postopératoires à court, moyen et long termes dans le traitement de maladies valvulaires aortiques chez une population de jeunes adultes. Nous croyons aussi que ses avantages surpassent largement ses risques et inconvénients et, pour cette raison, la procédure devrait être plus largement envisagée. Elle comporte une place indéniable pour la croissance et chez les femmes en âge de procréer et chez les jeunes patients de <50 ans avec de bons critères de sélection. D'autres options demeurent à envisager, dont la valve On-X à faibles doses d'anticoagulant, les procédures de valvuloplasties lorsque les patients sont éligibles, les procédures de « *valve-sparing* » de Tirone David advenant la présence d'une aortopathie concomitante et les procédures des TAVI qui seront à évaluer dans le futur pour les patients âgés de >50 ans. Cependant, si la procédure de Ross représente l'une des meilleures procédures de RVA lorsque celle-ci se déroule bien, une procédure de Ross qui échoue entraîne un profil comorbide très sérieux puisqu'elle ouvre la porte à un second front de complications et de réopérations. Par conséquent, il demeure primordial de bien identifier à l'aide d'études futures les différents facteurs, prédicteurs et déterminants de bons pronostics suite à la procédure de Ross dans l'objectif d'affiner le processus de sélection et de stratification du risque des patients qui sont les plus à même de bénéficier de cette procédure complexe.

Les principaux résultats marquants issus de ce projet de maîtrise sont 1) le mécanisme fortement prédominant de dégénérescence est le développement progressif d'une insuffisance valvulaire, tant au niveau de l'homogreffe que de l'autogreffe; 2) une élévation de la pression artérielle pulmonaire systolique durant le suivi est associée à une augmentation du risque de dégénérescence de l'homogreffe; 3) une augmentation de la pression artérielle systolique est indépendamment associée à une dégénérescence accélérée de l'autogreffe, particulièrement en association avec une haute compliance artérielle systémique; et 4) le remplacement concomitant de l'aorte ascendante par une prothèse de type Dacron est indépendamment associé à la dégénérescence précoce de l'autogreffe. Finalement, la présence d'une insuffisance valvulaire à la sortie de l'hôpital représente un prédicteur important de dégénérescence des greffons valvulaires.

Tous ces résultats pourraient s'expliquer par un excès de contraintes pariétales au niveau de la racine du greffon pouvant conduire à une dilatation de la racine aortique et/ou pulmonaire et

ultimement une inefficacité de la coaptation des feuillets valvulaires. De plus, la malléabilité ou la rigidité des tissus vasculaires aurait un rôle important à jouer dans le développement de ces insuffisances progressives, particulièrement en présence d'hypertension artérielle et de maladie du tissu conjonctif. Ce faisant, les études futures devraient être focalisées sur l'identification de technique opératoire et de prises en charge capable de réduire ces impacts afin d'améliorer la préservation au long cours des greffons valvulaires issus de la procédure de Ross.

RÉFÉRENCES

1. Guyton A. *Textbook of Medical Physiology*. 7th ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1986.
2. Braunwald E. *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 5th ed. Philadelphia: Saunders; 1997.
3. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W and Voigt JU. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the american society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28:1-39.
4. Charitos EI and Sievers HH. Anatomy of the aortic root: implications for valve-sparing surgery. *Ann Cardiothorac Surg*. 2013;2:53-56.
5. Sievers H, Hemmer W, Beyersdorf F, Moritz A, Moosdorf R, Lichtenberg A, Misfeld M and Charitos EI. The everyday used nomenclature of the aortic root components: the tower of Babel? *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012;41:478-482.
6. Dweck MR, Boon NA and Newby DE. Calcific aortic stenosis: A disease of the valve and the myocardium. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:1854-1863.
7. Rajamannan NM, Evans FJ, Aikawa E, Grande-Allen KJ, Demer LL, Heistad DD, Simmons CA, Masters KS, Mathieu P, O'Brien KD, Schoen FJ, Towler DA, Yoganathan AP and Otto CM. Calcific aortic valve disease: not simply a degenerative process: a review and agenda for research from the national heart and lung and blood institute aortic stenosis working group * executive summary: calcific aortic valve disease - 2011 update. *Circulation*. 2011;124:1783-1791.
8. Philippe É. *Encyclopédie histologique - Associer structure et fonction*. 2016.
9. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG and Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet*. 2006;368:1005-1011.
10. Michelena HI, Prakash SK, Della Corte A, Bissell M, Anavekar N, Mathieu P, Bossé Y, Limongelli G, Bossone E, Windrow Benson D, Lancellotti P, Isselbacher EM, Enriquez-Sarano M, Sundt TM, III, Pibarot P, Evangelista A, Milewicz DM and Body SC. Bicuspid aortic valve: Identifying knowledge gaps and rising to the challenge from the international bicuspid aortic valve consortium (BAVCon). *Circulation*. 2014;129:2691-2704.
11. Hoffman JI and Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:1890-1900.
12. Basso C, Boschello M, Perrone C, Mecenero A, Cera A, Bicego D, Thiene G and De Dominicis E. An echocardiographic survey of primary school children for bicuspid aortic valve. *Am J Cardiol*. 2004;93:661-663.

13. Prakash SK, Bossé Y, Muehlschlegel JD, Michelena HI, Limongelli G, Della Corte A, Pluchinotta FR, Russo MG, Evangelista A, Benson DW, Body SC, Milewicz DM and Investigators B. A roadmap to investigate the genetic basis of bicuspid aortic valve and its complications: insights from the International BAVCon (Bicuspid Aortic Valve Consortium). *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:832-839.
14. Dargis N, Lamontagne M, Gaudreault N, Sbarra L, Henry C, Pibarot P, Mathieu P and Bossé Y. Identification of Gender-Specific Genetic Variants in Patients With Bicuspid Aortic Valve. *Am J Cardiol*. 2016;117:420-426.
15. Fedak PW, Verma S, David TE, Leask RL, Weisel RD and Butany J. Clinical and pathophysiological implications of a bicuspid aortic valve. *Circulation*. 2002;106:900-904.
16. Tzemos N, Therrien J, Yip J, Thanassoulis G, Tremblay S, Jamorski MT, Webb GD and Siu SC. Outcomes in adults with bicuspid aortic valves. *JAMA*. 2008;300:1317-1325.
17. Michelena HI, Desjardins VA, Avierinos JF, Russo A, Nkomo VT, Sundt TM, Pellikka PA, Tajik AJ and Enriquez-Sarano M. Natural history of asymptomatic patients with normally functioning or minimally dysfunctional bicuspid aortic valve in the community. *Circulation*. 2008;117:2776-2784.
18. Verma S and Siu SC. Aortic dilatation in patients with bicuspid aortic valve. *N Engl J Med*. 2014;370:1920-1929.
19. Michelena HI, Khanna AD, Mahoney D, Margaryan E, Topilsky Y, Suri RM, Eidem B, Edwards WD, Sundt TM, III and Enriquez-Sarano M. Incidence of aortic complications in patients with bicuspid aortic valves. *JAMA*. 2011;306:1104-1112.
20. Siu SC and Silversides CK. Bicuspid aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:2789-2800.
21. Fazel SS, Mallidi HR, Lee RS, Sheehan MP, Liang D, Fleischman D, Herfkens RJ, Mitchell RS and Miller DC. The aortopathy of bicuspid aortic valve disease has distinctive patterns and usually involves the transverse aortic arch. *J Thor Cardiovasc Surg*. 2008;135:901-907.
22. Schaefer BM, Lewin MB, Stout KK, Gill E, Prueitt A, Byers PG and Otto CM. The bicuspid aortic valve: an integrated phenotypic classification of leaflet morphology and aortic root shape. *Heart*. 2008;94:1634-1638.
23. Detaint D, Michelena HI, Nkomo VT, Vahanian A, Jondeau G and Sarano ME. Aortic dilatation patterns and rates in adults with bicuspid aortic valves: a comparative study with Marfan syndrome and degenerative aortopathy. *Heart*. 2014;100:126-134.
24. Hope MD, Hope TA, Meadows AK, Ordovas KG, Urbania TH, Alley MT and Higgins CB. Bicuspid aortic valve: four-dimensional MR evaluation of ascending aortic systolic flow patterns. *Radiology*. 2010;255:53-61.
25. Girdauskas E, Borger MA, Secknus MA, Girdauskas G and Kuntze T. Is aortopathy in bicuspid aortic valve disease a congenital defect or a result of abnormal hemodynamics? A critical reappraisal of a one-sided argument. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011;39:809-814.
26. Barker AJ, Markl M, Burk J, Lorenz R, Bock J, Bauer S, Schulz-Menger J and Von Knobelsdorff-Brenkenhoff F. Bicuspid aortic valve is associated with altered wall shear

stress in the ascending aorta. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2012;5:457-466.

27. Cecconi M, Manfrin M, Moraca A, Zanolli R, Colonna PL, Bettuzzi MG, Moretti S, Gabrielli D and Perna GP. Aortic dimensions in patients with bicuspid aortic valve without significant valve dysfunction. *Am J Cardiol*. 2005;95:292-294.

28. Nkomo VT, Enriquez-Sarano M, Ammash NM, Melton LJr, Bailey KR, Desjardins V, Horn RA and Tajik AJ. Bicuspid aortic valve associated with aortic dilatation: a community-based study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23:351-356.

29. Fedak PW, de Sa MP, Verma S, Nili N, Kazemian P, Butany J, Strauss BH, Weisel RD and David TE. Vascular matrix remodeling in patients with bicuspid aortic valve malformations: implications for aortic dilatation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003;126:797-806.

30. Roberts WC, Vowels TJ, Ko JM, Filardo G, Hebel RF, Jr., Henry AC, Matter GJ and Hamman BL. Comparison of the structure of the aortic valve and ascending aorta in adults having aortic valve replacement for aortic stenosis versus for pure aortic regurgitation and resection of the ascending aorta for aneurysm. *Circulation*. 2011;123:896-903.

31. Tadros TM, Klein MD and Shapira OM. Ascending aortic dilatation associated with bicuspid aortic valve: pathophysiology, molecular biology, and clinical implications. *Circulation*. 2009;119:880-890.

32. Della Corte A, Quarto C, Bancone C, Castaldo C, Di Meglio F, Nurzynska D, De Santo LS, De Feo M, Scardone M, Montagnani S and Cotrufo M. Spatiotemporal patterns of smooth muscle cell changes in ascending aortic dilatation with bicuspid and tricuspid aortic valve stenosis: focus on cell-matrix signaling. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2008;135:8-18, 18.e1.

33. Cavusoglu Y, Aslan R, Birdane A, Ozbabalik D and Ata N. Noncompaction of the ventricular myocardium with bicuspid aortic valve. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2007;7:88-90.

34. Wrigley BJ, Rosin M and Banerjee P. Replacement of a congenital bicuspid aortic valve in a patient with left ventricular noncompaction. *Tex Heart Inst J*. 2009;36:241-243.

35. Thani KB, Khadivi B, Kahn AM, Cotter B and Blanchard D. Ebstein's anomaly with left ventricular noncompaction and bicuspid aortic valve. *J A Coll Cardiol*. 2010;56:899.

36. Dogan A and Aksoy H. Coexistence of congenital heart anomalies with noncompaction of the ventricular myocardium. Two case reports. *Herz*. 2012;37:699-701.

37. Stahli BE, Gebhard C, Biaggi P, Klaassen S, Valsangiacomo BE, Attenhofer CH, Jenni R, Tanner FC and Greutmann M. Left ventricular non-compaction: prevalence in congenital heart disease. *Int J Cardiol*. 2013;167:2477-2481.

38. Agarwal A, Khandheria BK, Paterick TE, Treiber SC, Bush M and Tajik AJ. Left ventricular noncompaction in patients with bicuspid aortic valve. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013;26:1306-13.

39. Parra-Ordóñez NA, Avila-Vanzini N and Espinola-Zavaleta N. Left ventricular noncompaction associated with bicuspid aortic valve and aortic coarctation. *Archivos de cardiología de México*. 2017;17:S1405-9940(17)30024-1.

40. Otto CM and Bonow RO. *Valvular heart disease: a companion to Braunwald's heart disease*. 4th ed; 2013.
41. Braverman AC, Guven H, Beardslee MA, Makan M, Kates AM and Moon MR. The bicuspid aortic valve. *Curr Probl Cardiol*. 2005;30:470-522.
42. Cedars A and Braverman AC. The many faces of bicuspid aortic valve disease. *Progress in Pediatric Cardiology*. 2012;34:91-96.
43. Padang R, Bagnall RD and Semsarian C. Genetic basis of familial valvular heart disease. *Circ Cardiovasc Genet*. 2012;5:569-580.
44. Maganti K, Rigolin VH, Sarano ME and Bonow RO. Valvular heart disease: diagnosis and management. *Mayo Clin Proc*. 2010;85:483-500.
45. David T. Surgical treatment of aortic valve disease. *Nature reviews Cardiology*. 2013;10:375-86.
46. Shavelle DM and Otto CM. Aortic valve diseases. In: M. H. Crawford and J. P. Dimarco, eds. *Cardiology* London: Mosby; 2001: 1-9.
47. Carabello BA. Introduction to aortic stenosis. *Circ Res*. 2013;113:179-185.
48. Enriquez-Sarano AM. Aortic Regurgitation. *N Eng J Med*. 2004;351:1539-1546.
49. Ross JJJ and Braunwald E. Aortic stenosis. *Circulation*. 1968;37:V61-V67.
50. Andell P, Li X, Martinsson A, Andersson C, Stagmo M, Zoller B, Sundquist K and Smith JG. Epidemiology of valvular heart disease in a Swedish nationwide hospital-based register study. *Heart*. 2017.
51. Généreux P, Stone GW, O'Gara PT, Marquis-Gravel G, Redfors B, Giustino G, Pibarot P, Bax JJ, Bonow RO and Leon MB. Natural history, diagnostic approaches, and therapeutic strategies for patients with asymptomatic severe aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:2263-88.
52. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, Bravata DM, Dai S, Ford ES, Fox CS, Franco S, Fullerton HJ, Gillespie C, Hailpern SM, Heit JA, Howard VJ, Huffman MD, Kissela BM, Kittner SJ, Lackland DT, Lichtman JH, Lisabeth LD, Magid D, Marcus GM, Marelli A, Matchar DB, McGuire DK, Mohler ER, Moy CS, Mussolino ME, Nichol G, Paynter NP, Schreiner PJ, Sorlie PD, Stein J, Turan TN, Virani SS, Wong ND, Woo D and Turner MB. Executive summary: heart disease and stroke statistics--2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2013;127:143-152.
53. Eveborn GW, Schirmer H, Heggelund G, Lunde P and Rasmussen K. The evolving epidemiology of valvular aortic stenosis. The Tromso Study. *Heart*. 2013;99:396-400.
54. Margulescu AD. Assessment of aortic valve disease - a clinician oriented review. *World J Cardiol*. 2017;9:481-495.
55. Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Barwolf C, Levang OW, Tornos P, Vanoverschelde J-L, Vermeer F, Boersma E, Ravaud P and Vahanian A. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe : The Euro Heart

Survey on Valvular heart Disease. *Eur Heart J*. 2003;24:1231-1243.

56. Osnabrugge RL, Mylotte D, Head SJ, Van Mieghem NM, Nkomo VT, LeReun CM, Bogers AJ, Piazza N and Kappetein AP. Aortic stenosis in the elderly: disease prevalence and number of candidates for transcatheter aortic valve replacement: a meta-analysis and modeling study. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:1002-1012.

57. Chikwe J, Filsoufi F and Carpentier AF. Prosthetic valve selection for middle-aged patients with aortic stenosis. *Nat Rev Cardiol*. 2010;7:711-719.

58. Hugues BR, Chahoud G and Mehta JL. Aortic Stenosis: Is it simply a degenerative process or an active atherosclerosis process? *Clin Cardiol*. 2005;28:111-114.

59. Lindman BR, Clavel MA, Mathieu P, Iung B, Lancellotti P, Otto CM and Pibarot P. Calcific aortic stenosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16006.

60. Otto CM, Kuusisto J, Reichenbach DD, Gown AM and O'Brien KD. Characterization of the early lesion of 'degenerative' valvular aortic stenosis. Histological and immunohistochemical studies. *Circulation*. 1994;90:844-853.

61. Yutzey KE, Demer LL, Body SC, Huggins GS, Towler DA, Giachelli CM, Hofmann-Bowman MA, Mortlock DP, Rogers MB, Sadeghi MM and Aikawa E. Calcific aortic valve disease: a consensus summary from the Alliance of Investigators on Calcific Aortic Valve Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014;34:2387-2393.

62. Rashedi N and Otto CM. Aortic stenosis: Changing disease concepts. *J Cardiovasc Ultrasound*. 2015;23:59-69.

63. Briand M, Lemieux I, Dumesnil JG, Mathieu P, Cartier A, Després JP, Arsenault M, Couet J and Pibarot P. Metabolic syndrome negatively influences disease progression and prognosis in aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:2229-2236.

64. Capoulade R, Clavel MA, Mathieu P, Côté N, Dumesnil JG, Arsenault M, Bédard E and Pibarot P. Impact of hypertension and renin-angiotensin system inhibitors in aortic stenosis. *Eur J Clin Invest*. 2013;43:1262-1272.

65. O'Brien KD, Reichenbach DD, Marcovina SM, Kuusisto J, Alpers CE and Otto CM. Apolipoproteins B, (a), and E accumulate in the morphologically early lesion of 'degenerative' valvular aortic stenosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1996;16:523-532.

66. Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, Gardin JM, Gottdiener JS, Smith VE, Kitzman DW and Otto CM. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29:630-634.

67. Otto CM and Prendergast B. Aortic-valve stenosis--from patients at risk to severe valve obstruction. *N Engl J Med*. 2014;371:744-756.

68. Morrow AG, Roberts WC, Ross JJ, Fisher RD, Behrendt DM, Mason DT and Braunwald E. Obstruction to left ventricular outflow. Current concepts of management and operative treatment. *Ann Intern Med*. 1968;69:1255-1286.

69. Seckeler MD and Hoke TR. The worldwide epidemiology of acute rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Clin Epidemiol*. 2011;3:67-84.

70. Carapetis JR, Steer AC, Mulholland EK and Weber M. The global burden of group A streptococcal diseases. *Lancet*. 2005;5:685-694.
71. Takkenberg JJ, Rajamannan NM, Rosenhek R, Kumar AS, Carapetis JR and Yacoub MH. The need for a global perspective on heart valve disease epidemiology. The SHVD working group on epidemiology of heart valve disease founding statement. *J Heart Valve Dis*. 2008;17:135-139.
72. Ward C. Clinical significance of the bicuspid aortic valve. *Heart*. 2000;83:81-85.
73. Roberts WC and Ko JM. Frequency by decades of unicuspid, bicuspid, and tricuspid aortic valves in adults having isolated aortic valve replacement for aortic stenosis, with or without associated aortic regurgitation. *Circulation*. 2005;111:920-925.
74. Ross JJ and Braunwald E. Aortic stenosis. *Circulation*. 1968;38:61-67.
75. Novaro GM, Katz R, Aviles RJ, Gottdiener JS, Cushman M, Psaty BM, Otto CM and Griffin BP. Clinical factors, but not C-reactive protein, predict progression of calcific aortic-valve disease: The Cardiovascular Health Study. *J A Coll Cardiol*. 2007;50:1992-1998.
76. Owens DS, Katz R, Takasu J, Kronmal R, Budoff MJ and O'Brien KD. Incidence and progression of aortic valve calcium in the Multi-ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am J Cardiol*. 2010;105:701-708.
77. Carabello BA and Paulus WJ. Aortic stenosis. *Lancet*. 2009;373:956-966.
78. Mann T, McLaurin L, Grossman W and Craige E. Assessing the hemodynamic severity of acute aortic regurgitation due to infective endocarditis. *N Engl J Med*. 1975;293:108-13.
79. Obadia JF, Tatou E and David M. Aortic valve regurgitation caused by blunt chest injury. *Br Heart J*. 1995;74:545-547.
80. Gustavsson CG, Gustafson A, Albrechtsson U, Larusdottir H, Stahl E and Olin C. Diagnosis and management of acute aortic dissection, clinical and radiological follow-up. *Acta Med Scand*. 1988;223:247-253.
81. Braunwald E. Valvular heart disease. In: E. Braunwald, ed. *Heart Disease : A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 4 th ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co; 1992: 1018-1028.
82. Bekereditian R and Grayburn PA. Valvular heart disease: aortic regurgitation. *Circulation*. 2005;112:125-134.
83. Goldberg SH and Halperin JL. Aortic regurgitation: disease progression and management. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2008;5:269-279.
84. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, III, Guyton RA, O'Gara PT, Ruiz CE, Skubas NJ, Sorajja P, Sundt TM, III, Thomas JD and Members AATF. 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 practice guidelines. *Circulation*. 2014;129:e521-e643.

85. Bonow RO, Lakatos E, Maron BJ and Epstein SE. Serial long-term assessment of the natural history of asymptomatic patients with chronic aortic regurgitation and normal left ventricular systolic function. *Circulation*. 1991;84:1625-35.
86. Dujardin KS, Enriquez-Sarano M, Schaff HV, Bailey KR, Seward JB and Tajik AJ. Mortality and morbidity of severe Aortic regurgitation: A long-term follow up study. *Circulation*. 1999;99:1851-7.
87. Yousof AM, Mohammed MMJ, Shuhaiber H and Cherian G. Chronic severe aortic regurgitation: a prospective follow-up of 60 asymptomatic patients. *Am Heart J*. 1988;116:1262-7.
88. Fleischmann KE, Lee RT, Come PC, Goldman L, Cook EF, Weissman MA, Johnson PA and Lee TH. Impact of valvular regurgitation and ventricular dysfunction on long-term survival in patients with chest pain. *Am J Cardiol*. 1997;80:1266-72.
89. Wang SS and Lange RA. Aortic Regurgitation. *Cardiology Drugs and Diseases*. 2017.
90. Cohn LH and Birjiniuk V. Therapy of Acute Aortic Regurgitation. *Cardiol Clin*. 1991;9:339-352.
91. Silverthorn DU. Chapter 14 : Cardiovascular physiology. In: U. o. Texas, ed. *Human physiology : An integrated approach (7th ed)* Austin; 2016.
92. Clavel M-A. Nouvelles avenues dans le diagnostic et le traitement de la sténose aortique à bas débit. *Département de médecine*. 2012;Doctorat.
93. Maack CE, Elter T and Bohm M. Beta-Blocker Treatment of Chronic Heart Failure: Comparison of Carvedilol and Metoprolol. *Congest Heart Fail*. 2003;9:263-270.
94. Shah M and Ali V. Pathophysiology and Clinical Spectrum of Acute Congestive Heart Failure. *Rev Cardiovasc Med*. 2001;2:S2-S6.
95. Bell-Reuss E, Trevino DL and Gottschalk CW. Effect of renal sympathetic nerve stimulation on proximal water and sodium re-absorption. *J Clin Invest*. 1976;57:1104-1107.
96. Schrier RW and Abraham WT. Hormones and haemodynamics in heart failure. *N Engl J Med*. 1999;341:577-585.
97. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K and Zile MR. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371:993-1004.
98. Philip L and Kalra PR. Neurohumoral activation in heart failure and the implications for treatment. *Brit J Cardiol*. 2016;23:S1-S16.
99. Halley CM and Griffin BP. *Valvular Heart Disease*: Humana Press; 2009.
100. Oh JK, Seward JB and Tajik AJ. *The Echo Manual - 3rd ed*; 2006.
101. Anavekar NS. Doppler echocardiography: A contemporary review. *Journal of Cardiology*. 2009;54:347-358.

102. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Evangelista A, Griffin BP, Iung B, Otto CM, Pellikka PA and Quinones M. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22:1-23.
103. Otto CM. Echocardiographic evaluation of valvular heart disease. In: Saunders, ed. *Valvular heart disease*. 2nd Edition ed. Philadelphia: Elsevier; 2004: 51-92.
104. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Evangelista A, Griffin BP, Iung B, Otto CM, Pellikka PA and Quinones M. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *Eur J Echocardiogr*. 2009;10:1-25.
105. Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, Moura L, Popescu BA, Agricola E, Monin JL, Pierard LA, Badano L and Zamorano JL. European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 1: aortic and pulmonary regurgitation (native valve disease). *Eur J Echocardiogr*. 2010;11:223-244.
106. Goldberg SH and Halperin JL. Aortic regurgitation: disease progression and management. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2008;5:269-279.
107. Khandhar S, Varadarajan P, Turk R, Sampat U, Patel R, Kamath A and Pai RG. Survival benefit of aortic valve replacement in patients with severe aortic regurgitation. *Ann Thorac Surg*. 2009;88:752-756.
108. Pibarot P and Dumesnil JG. Prosthetic Heart Valves : Selection of the Optimal Prosthesis and Long-Term Management. *Circulation*. 2009;119:1034-1048.
109. McBride LR, Naunheim KS, Fiore AC, Harris HH, Willman VL, Kaiser GC, Pennington DG, Labovitz AJ and Barner HB. Aortic valve decalcification. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1990;100:36-42.
110. d'Udekem Y. Aortic Valve Surgery in Children. *Heart*. 2011;97:1182-1189.
111. David TE. Surgery of the aortic valve. *Curr Probl Surg*. 1999;36:426-501.
112. David TE. Cardiac Surgery in the Adult 4th ed. Ch. 36 In: M.-H. Medical, ed.; 2011: 753-765.
113. Benedetto U, Melina G, Takkenberg JJ, Roscitano A, Angeloni E and Sinatra R. Surgical management of aortic root disease in Marfan syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2011;97:955-958.
114. Bernhardt AM, Treede H, Rybczynski M, Sheikzadeh S, Kersten JF, Meinertz T, von Kodolitsch Y and Reichenspurner H. Comparison of aortic root replacement in patients with Marfan syndrome. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011;40:1052-1057.
115. Al Halees Z, Al Shahid M, Al Sanei A, Sallehuddin A and Duran C. Up to 16 years follow-up of aortic valve reconstruction with pericardium: a stentless readily available cheap valve? . *Eur J Cardiothorac Surg*. 2005;28:200-205.
116. David TE, Maganti M and Armstrong S. Aortic root aneurysm: principles of repair and long-term follow-up. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;140:Suppl S14-S19.

117. de Oliveira NC, David TE, Ivanov J, Armstrong S, Eriksson MJ, Rakowski H and Webb G. Results of surgery for aortic root aneurysm in patients with Marfan syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;125:789-796.
118. Leyh RG, Fischer S, Kallenbach K, Kofidis T, Pethig K, Harringer W and Haverich A. High failure rate after valve-sparing aortic root replacement using the "remodeling technique" in acute type A aortic dissection. *Circulation.* 2002;106:1229-233.
119. Bethea BT, Fitton TP, Alejo DE, Barreiro CJ, Cattaneo SM, Dietz HC, Spevak PJ, Lima JA, Gott VL and Cameron DE. Results of aortic valve-sparing operations: experience with remodeling and reimplantation procedures in 65 patients. *Ann Thorac Surg.* 2004;78:767-772.
120. Hanke T, Charitos EI, Stierle U, Robinson D, Gorski A, Sievers HH and Misfeld M. Factors associated with the development of aortic valve regurgitation over time after two different techniques of valve-sparing aortic root surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;137:314-319.
121. De Paulis R, De Matteis GM, Nardi P, Scaffa R, Buratta MM and Chiariello L. Opening and closing characteristics of the aortic valve after valve-sparing procedures using a new aortic root conduit. *Ann Thorac Surg.* 2001;72:487-494.
122. De Paulis R, Scaffa R, Nardella S, Maselli D, Weltert L, Bertoldo F, Pacini D, Settepani F, Tarelli G, Gallotti R, Di Bartolomeo R and Chiariello L. Use of the Valsalva graft and long-term follow-up. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;140:S23-S27.
123. Patel ND, Weiss ES, Alejo DE, Nwakanma LU, Williams JA, Dietz HC, Spevak PJ, Gott VL, Vricella LA and Cameron DE. Aortic root operations for Marfan syndrome: a comparison of the Bentall and valve-sparing procedures. *Ann Thorac Surg.* 2008;85:2003-2010.
124. Yacoub MH, Gehle P, Chandrasekaran V, Birks EJ, Child A and Radley-Smith R. Late results of a valve-preserving operation in patients with aneurysms of the ascending aorta and root. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1998;115:1080-1090.
125. David TE, Armstrong S, Maganti M, Colman J and Bradley TJ. Long-term results of aortic valve-sparing operations in patients with Marfan syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;138:859-864.
126. de Kerchove L, Boodhwani M, Glineur D, Vandyck M, Vanoverschelde JL, Noirhomme P and El Khoury G. Valve sparing-root replacement with the reimplantation technique to increase the durability of bicuspid aortic valve repair. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;142:1430-1438.
127. Aicher D, Kuniyara T, Abou Issa O, Brittner B, Graber S and Schafers HJ. Valve configuration determines long-term results after repair of the bicuspid aortic valve. *Circulation.* 2011;123:178-185.
128. Casselman FP, Gillinov AM, Akhrass R, Kasirajan V, Blackstone EH and Cosgrove DM. Intermediate-term durability of bicuspid aortic valve repair for prolapsing leaflet. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1999;15:302-308.
129. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller C, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Brown DL, Block PC, Guyton RA, Pichard AD,

Bavaria JE, Herrmann HC, Douglas PS, Petersen JL, Akins JJ, Anderson WN, Wang W and Pocock S. Transcatheter Aortic-Valve Implantation for Aortic Stenosis in Patients Who Cannot Undergo Surgery. *N Engl J Med*. 2010;363:1597-1607.

130. Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, Makkar R, Kodali SK, Russo M, Kapadia SR, Malaisrie SC, Cohen DJ, Pibarot P, Leipsic J, Hahn RT, Blanke P, Williams MR, McCabe JM, Brown DL, Babaliaros V, Goldman S, Szeto WY, Genereux P, Pershad A, Pocock SJ, Alu MC, Webb JG and Smith CR. Transcatheter aortic-valve replacement with a balloon-expandable valve in low-risk patients. *N Engl J Med*. 2019.

131. Popma JJ, Deeb GM, Yakubov SJ, Mumtaz M, Gada H, O'Hair D, Bajwa T, Heiser JC, Merhi W, Kleiman NS, Askew J, Sorajja P, Rovin J, Chetcuti SJ, Adams DH, Teirstein PS, Zorn GL, 3rd, Forrest JK, Tchetché D, Resar J, Walton A, Piazza N, Ramlawi B, Robinson N, Petrossian G, Gleason TG, Oh JK, Boulware MJ, Qiao H, Mugglin AS and Reardon MJ. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding valve in low-risk patients. *N Engl J Med*. 2019;380:1706-1715.

132. Dasi LP, Simon HA, Sucusky P and Yoganathan AP. Fluid mechanics of artificial heart valves. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2009;36:225-237.

133. Ruel M, Chan V, Bedard P, Kulik A, Ressler L, Lam BK, Rubens FD, Goldstein W, Hendry PJ, Masters RG and Mesana TG. Very long-term survival implications of heart valve replacement with tissue versus mechanical prostheses in adults <60 years of age. *Circulation*. 2007;116:1294-300.

134. Pibarot P and Dumesnil JG. Prosthetic heart valves: Selection of the optimal prosthesis and long-term management. *Circulation*. 2009;119:1034-1048.

135. McAnulty JH and Rahimtoola S. Antithrombotic therapy for valvular heart disease. *Fuster V, O'Rourke RA, Walsh RA, Poole-Wilson P, eds Hurst's The Heart* New York, NY: McGraw-Hill; 2008: 1800-1807.

136. Vesey JM and Otto CM. Complications of prosthetic heart valves. *Curr Cardiol Rep*. 2004;6:106-111.

137. Butchart EG, Payne N, Li HH, Buchan K, Mandana K and Grunkemeier GL. Better anticoagulation control improves survival after valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2002;123:715-723.

138. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, Granger CB, Kappetein AP, Mack MJ, Blatchford J, Devenny K, Friedman J, Guiver K, Harper R, Khder Y, Lobmeyer MT, Maas H, Voigt JU, Simoons ML and Van de Werf F. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med*. 2013;369:1206-14.

139. van Geldorp MW, Eric Jamieson WR, Kappetein AP, Ye J, Fradet GJ, Eijkemans MJ, Grunkemeier GL, Bogers AJ and Takkenberg JJ. Patient outcome after aortic valve replacement with a mechanical or biological prosthesis: weighing lifetime anticoagulant-related event risk against reoperation risk. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;137:881-885.

140. Bouhout I, Stevens LM, Mazine A, Poirier N, Cartier R, Demers P and El-Hamamsy I. Long-term outcomes after elective isolated mechanical aortic valve replacement in young adults. *J Thor Cardiovasc Surg*. 2014;418:1341-1346.

141. Hammermeister K, Sethi GK, Henderson WG, Grover FL, Oprian C and

Rahimtoola SH. Outcomes 15 years after valve replacement with a mechanical versus a bioprosthetic valve: final report of the Veterans Affairs randomized trial. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36:1152-1158.

142. Hammermeister K, Sethi GK, Henderson WG, Grover FL, Oprian C and Rahimtoola S. Outcomes 15 years after valve replacement with a mechanical versus a bioprosthetic valve: final report of the Veterans Affairs randomized trial. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36:1152-1158.

143. Bloomfield P, Wheatley DJ, Prescott RJ and Miller HC. Twelve-year comparison of a Björk-Shiley mechanical heart valve with porcine bioprostheses. *N Engl J Med.* 1991;324:573-579.

144. Bonow RO, Carabello BA, Kanu C, de Leon ACJ, Faxon DP, Freed MD, Gaasch WH, Lytle BW, Nishimura RA, O'Gara PT, O'Rourke RA, Otto CM, Shah PM, Shanewise JS, Smith SCJ, Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Antman EM, Faxon DP, Fuster V, Halperin JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Lytle BW, Nishimura RA, Page RL and Riegel B. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2006;114:e84-e231.

145. Kim KM, Herrera GA and Battarbee HD. Role of glutaraldehyde in calcification of porcine aortic valve fibroblasts. *Am J Pathol.* 1999;154:843-52.

146. Schoen FJ and Levy RJ. Calcification of tissue heart valve substitutes: progress toward understanding and prevention. *Ann Thorac Surg.* 2005;79:1072-1080.

147. Jamieson WR, Cartier PC, Allard M, Boutin C, Burwash IG, Butany J, de Varennes B, Del Rizzo D, Dumesnil JG, Honos G, Houde C, Munt BI, Poirier N, Rebeyka IM, Ross DB, Siu SC, Williams WG, Rebeyka IM, David TE, Dyck JD, Feindel CM, Fradet GJ, Human DG, Lemieux MD, Menkis AH, Scully HE, Turpie AG, Adams DH, Berrebi A, Chambers J, Chang KL, Cohn LH, Duran CM, Elkins RC, Freedman R, Huysman HA, Jue J, Perier P, Rakowski H, Schaff HV, Schoen FA, Shah P, Thompson CR, Warnes C, Westaby S and Yacoub MH. Surgical management of valvular heart disease. *Can J Cardiol.* 2004;20:7E-120E.

148. Ruel M, Kulik A, Rubens FD, Bedard P, Masters RG, Pipe AL and Mesana TG. Late incidence and determinants of reoperation in patients with prosthetic heart valves. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2004;25:364-370.

149. Ruel M, Chan V, Bédard P, Kulik A, Ressler L, Lam BK, Rubens FD, Goldstein W, Hendry PJ, Masters RG and Mesana TG. Very long-term survival implications of heart valve replacement with tissue versus mechanical prostheses in adults <60 years of age. *Circulation.* 2007;116:1294-1300.

150. Forcillo J, El-Hamamsy I, Stevens LM, Badrudin D, Pellerin M, Perrault LP, Cartier R, Bouchard D, Carrier M and Demers P. The Perimount Valve in the Aortic Position: Twenty-Year Experience With Patients Under 60 Years Old. *Ann Thor Surg.* 2014;97:1526-1532.

151. Nollert G, Miksch J, Kreuzer E and Reichart B. Risk factors for atherosclerosis and the degeneration of pericardial valves after aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;126:965-968.

152. Farivar RS and Cohn LH. Hypercholesterolemia is a risk factor for bioprosthetic valve calcification and explantation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;126.
153. Antonini-Canterin F, Zuppiroli A, Popescu BA, Granata G, Cervesato E, Piazza R, Pavan D and Nicolosi GL. Effect of statins on the progression of bioprosthetic aortic valve degeneration. *Am J Cardiol.* 2003;92:1479-1482.
154. Briand M, Pibarot P, Despres JP, Voisine P, Dumesnil JG, Dagenais F and Mathieu P. Metabolic syndrome is associated with faster degeneration of bioprosthetic valves. *Circulation.* 2006;114:1512-1517.
155. Manji RA, Zhu LF, Nijjar NK, Rayner DC, Korbitt GS, Churchill TA, Rajotte RV, Koshal A and Ross DB. Glutaraldehyde-fixed bioprosthetic heart valve conduits calcify and fail from xenograft rejection. *Circulation.* 2006;114:318-327.
156. Shetty R, Pibarot P, Audet A, Janvier R, Dagenais F, Perron J, Couture C, Voisine P, Despres JP and Mathieu P. Lipid-mediated inflammation and degeneration of bioprosthetic heart valves. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2009;39:471-480.
157. Rajamannan NM, Arterburn L, Bares R, Flores A and Caira F. Atorvastatin attenuates bioprosthetic heart valve calcification in a rabbit model via a stem cell mediated mechanism. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:A277 - Abstract.
158. Chassot PG, Bettex DA, Boegli Y, Delabays A, Ferrarri E, Iglesias JF, Marcucci C, Ruchat P, Spahn DR and Thorin D. Chapitre 11 Anesthésie et valvulopathies. In: U. d. Lausanne, ed. *Précis d'anesthésie cardiaque 41* Lausanne; 2011.
159. O'Brien MF, Harrocks S, Stafford EG, Gardner MA, Pohlner PG, Tesar PJ and Stephens F. The homograft aortic valve: a 29-year, 99.3% follow up of 1,022 valve replacements. *J Heart Valve Dis.* 2001;10:334-344.
160. Staab ME, Nishimura RA, Dearani JA and Orszulak TA. Aortic valve homografts in adults: a clinical perspective. *Mayo Clin Proc.* 1998;73:231-238.
161. Kim JH, Na CY, Oh SS, Lee CH, Baek MJ and Kim CW. Homograft aortic root replacement. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;38:197-203.
162. Park S, Hwang HY, Kim KH, Kim KB and Ahn H. Midterm follow-up after cryopreserved homograft replacement in the aortic position. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;45:30-34.
163. Preventza O, Mohamed AS, Cooley DA, Rodriguez V, Bakaeen FG, Cornwell LD, Omer S and Coselli JS. Homograft use in reoperative aortic root and proximal aortic surgery for endocarditis: a 12-year experience in high-risk patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;148:989-994.
164. Nguyen DT, Delahaye F, Obadia JF, Duval X, Selton-Suty C, Carteaux JP, Hoen B, Alla F and group As. Aortic valve replacement for active infective endocarditis: 5-year survival comparison of bioprostheses, homografts and mechanical prostheses. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2010;37:1025-1032.
165. Flameng W, Herregods MC, Vercalsteren M, Herijgers P, Bogaerts K and Meuris B. Prosthesis-patient mismatch predicts structural valve degeneration in bioprosthetic heart

valves. *Circulation*. 2010;121:2123-2129.

166. El-Hamamsy I, Yacoub MH and Chester AH. Neuronal regulation of aortic valve cusps. *Curr Vasc Pharmacol*. 2009;7:40-46.

167. Palka PA, Harrocks S, Lange A, Burstow DJ and O'Brien MF. Primary aortic valve replacement with cryopreserved aortic allograft. *Circulation*. 2002;105:61-66.

168. Christie GW and Barratt-Boyes BG. Biaxial mechanical properties of explanted aortic allograft leaflets. *Ann Thorac Surg*. 1995;60:S160-S164.

169. Vesely I, Gonzalez-Lavin L, Graf D and Boughner D. Mechanical testing of cryopreserved aortic allograft. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1990;99:119-123.

170. El-Hamamsy I, Eryigit Z, Stevens LM, Sarang Z, George R, Clark L, Melina G, Takkenberg JJ and Yacoub MH. Long-term outcomes after autograft versus homograft aortic root replacement in adults with aortic valve disease: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376:524-31.

171. Lund O, Chandrasekaran V, Grocott-Mason R, Elwidaa H, Mazhar R, Khaghani A, Mitchell A, Ilsley C and Yacoub MH. Primary aortic valve replacement with allografts over twenty-five years: valve-related and procedure-related determinants of outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1999;117:77-90.

172. Doty DB. Replacement of aortic valve with cryopreserved aortic allograft: the procedure of choice for young patients. *J Card Surg*. 1994;9:192-195.

173. Angell WW, Oury JH, Lamberti JJ and Koziol J. Durability of the viable aortic allograft. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1989;98:48-55.

174. Kon ND, Cordell AR, Adair SM and Kitzman DW. Comparison of results using "Freestyle" stentless porcine aortic root bioprosthesis with cryopreserved aortic allograft. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 1999;11:69-73.

175. Fukushima S, Tesar PJ, Pearse B, Jalali H, Sparks L, Fraser JF and Pohlner PG. Long-term clinical outcomes after aortic valve replacement using cryopreserved aortic allograft. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;148:65-72.

176. Khanna SK, Ross JK and Monro JL. Homograft aortic valve replacement: seven years experience with antibiotic-treated valves. *Thorax*. 1981;36:330-337.

177. Koolbergen DR, Hazekamp MG, de Heer E, Bruggemans EF, Huysman HA, Dion RA and Bruijn JA. The pathology of fresh and cryopreserved homograft heart valves: an analysis of forty explanted homograft valves. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2002;124:689-697.

178. Kim JY, Kim JB, Jung SH, Choo SJ, Chung CH and Lee JW. Long-Term Outcomes of Homografts in the Aortic Valve and Root Position: A 20-Year Experience. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg*. 2016;49:258-263.

179. Pompilio G, Polvani G, Piccolo G, Guarino A, Nocco A, Innocente A, Porqueddu M, Dainese L, Veglia F, Sala A and Bigliogi P. Six-year monitoring of the donor-specific immune response to cryopreserved aortic allograft valves: implications with valve dysfunction. *Ann Thorac Surg*. 2004;78:557-563.

180. Smith JD, Ogino H, Hunt D, Laylor RM, Rose ML and Yacoub MH. Humoral immune response to human aortic valve homografts. *Ann Thorac Surg.* 1995;60:S127-S130.
181. Doty JR, Salazar JD, Liddicoat JR, Flores JH and Doty DB. Aortic valve replacement with cryopreserved aortic allograft: ten-year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1998;115:371-379.
182. El-Hamamsy I, Eryigit Z, Stevens LM, Sarang Z, George R, Clark L, Melina G, Takkenberg JJ and Yacoub MH. Long-term outcomes after autograft versus homograft aortic root replacement in adults with aortic valve disease: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2010;376:524-531.
183. Yacoub MH, Rasmi NR, Sundt TM, Lund O, Boyland E, Radley-Smith R, Khaghani A and Mitchell A. Fourteen year experience with homovital homografts for aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1995;110:186-194.
184. Ross DN. Replacement of aortic and mitral valves with a pulmonary autograft. *Lancet.* 1967;2:956-958.
185. Concha M, Lagarra JJ, Casares J, Franco M, Mesa D, Chacon A, Munoz I, Alados P, Merino C, Perez Navero JL and Valles F. Aortic valve replacement with pulmonary autograft (the Ross procedure) in adult and pediatric patients. *Rev Esp cardiol.* 2000;53:28-38.
186. McMullan DM, Oppido G, Davies B, Kawahira Y, Cochrane AD, d'Udekem dAY, Penny DJ and Brizard CP. Surgical strategy for the bicuspid aortic valve: tricuspidization with cusp extension versus pulmonary autograft. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;134:90-98.
187. Gerosa G, McKay R and Ross DN. Replacement of the aortic valve or root with a pulmonary autograft in children. *Ann Thorac Surg.* 1991;51:424-429.
188. Elkins RC, Santangelo K, Randolph JD, Knott-Craig CJ, Stelzer P, Thompson WMJ, Razook JD, Ward KE and Overholt ED. Pulmonary autograft replacement in children. The ideal solution? *Ann Surg.* 1992;16:363-370.
189. Ohye RG, Gomez CA, Ohye BJ, Goldberg CS and Bove EL. The Ross/Konno procedure in neonates and infants: intermediate-term survival and autograft function. *Ann Thorac Surg.* 2001;72:823-830.
190. Elkins RC, Lane MM and McCue C. Ross operation in children: late results. *J Heart Valve Dis.* 2001;10:736-741.
191. Hazekamp MG, Grotenhuis HB, Schoof PH, Rijlaarsdam ME, Ottenkamp J and Dion RA. Results of the Ross operation in a pediatric population. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2005;27:975-979.
192. Alphonso N, Baghai M, Dhital K, Mood G, Tulloh R, Austin C and Anderson D. Midterm results of the Ross procedure. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2004;25:925-930.
193. Simon P, Aschauer C, Moidl R, Marx M, Keznickl FP, Eigenbauer E, Wolner E and Wollenek G. Growth of the pulmonary autograft after the Ross operation in childhood. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2001;19:118-121.

194. Hraska V, Kraici M, Haun C, Ntalakoura K, Razek V, Lacour-Gayet F, Weil J and Reichenspurner H. Ross and Ross-Konno procedure in children and adolescents: mid-term results. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2004;25:742-747.
195. Bouhout I, Poirier N, Mazine A, Dore A, Mercier LA, Leduc L and El-Hamamsy I. Cardiac, obstetric, and fetal outcomes during pregnancy after biological or mechanical aortic valve replacement. *Can J Cardiol*. 2014;30:801-807.
196. Yap SC, Takkenberg JJM, Witsenburg M, Meijboom FJ and Roos-Hesselink JW. Aortic stenosis at young adult age. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2005;3:1087-1098.
197. Laforest I, Dumesnil JG, Briand M, Cartier PC and Pibarot P. Hemodynamic performance at rest and during exercise after aortic valve replacement: Comparison of pulmonary autografts versus aortic homografts. *Circulation*. 2002;106:I-57-I-62.
198. Reece TB, Welke KF, O'Brien S, Grau-Sepulveda MV, Grover FL and Gammie JS. Rethinking the ross procedure in adults. *Ann Thor Surg*. 2014;97:175-181.
199. Bouhout I, Ghoneim A, Poirier N, Cartier R, Demers P, Perrault LP and El-Hamamsy I. Impact of the Learning Curve on Early Outcomes Following the Ross Procedure. *Can J Cardiol*. 2017;33:493-500.
200. Bouhout I, Noly PE, Ghoneim A, Stevens LM, Cartier R, Poirier N, Bouchard D, Demers P and El-Hamamsy I. Is the Ross procedure a riskier operation? Perioperative outcome comparison with mechanical aortic valve replacement in a propensity-matched cohort. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2017;24:41-47.
201. Kouchoukos NT, Masetti P, Nickerson NJ, Castner CF, Shannon WD and Davila-Roman VG. The Ross procedure: long-term clinical and echocardiographic follow-up. *Ann Thorac Surg*. 2004;78:773-781.
202. Luciani GB, Casali G, Favaro A, Prioli A, Barozzi L, Santini F and Mazzucco A. Fate of the aortic root late after Ross operation. *Circulation*. 2003;108:II61-II67.
203. Takkenberg JJ, van Herwerden LA, Galema TW, Bekkers JA, Kleyburg-Linkers VE, Eijkemans MJ and Bogers AJ. Serial echocardiographic assessment of neo-aortic regurgitation and root dimensions after the modified Ross procedure. *J Heart Valve Dis*. 2006;15:100-107.
204. Brown JW, Ruzmetov M, Fukui T, Rodefeld MD, Mahomed Y and Turrentine MW. Fate of the autograft and homograft following Ross aortic valve replacement: reoperative frequency, outcome, and management. *J Heart Valve Dis*. 2006;15:253-259.
205. Pasquali SK, Cohen MS, Shera D, Wernovsky G, Spray TL and Marino BS. The relationship between neo-aortic dilatation, insufficiency and reintervention following the Ross procedure in infants, children and young adults. *J Am Coll Cardio*. 2007;49:1806-1812.
206. Fedak PW, Verma S, Butany J, Weisel RD and David TE. Aortic valve malformations and pulmonary autograft root dilatation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2002;123:1222-1223.
207. Mazine A, David TE, Rao V, Edward JH, Christie S, Manlhiot C and Ouzounian M. Long-Term Outcomes of the Ross Procedure Versus Mechanical Aortic Valve

Replacement. *Circulation*. 2016;576-585.

208. Stulak JM, Burkhart HM, Sundt TM, III, Connolly HM, Suri RM, Schaff HV and Dearani JA. Spectrum and outcome of reoperations after the Ross procedure. *Circulation*. 2010;122:1153-1158.

209. Brinkman WT, Herbert MA, Prince SL, Ryan C and Ryan WH. Redo autograft operations after the Ross procedure. *Ann Thorac Surg*. 2012;93:1477-1481.

210. Charitos EI, Takkenberg J, Hanke T, Gorski A, Botha CA, Franke U, Dodge-Khatami A, Hoerer J, Lange R, Moritz A, Ferrari-Kuehne K, Hetzer R, Huebler M, Bogers A, Stierle U, Sievers H and Hemmer W. Reoperations on the pulmonary autograft and pulmonary homograft after the Ross procedure: An update on the German Dutch Ross Registry. *J Thor Cardiovasc Surg*. 2012;144:813-21.

211. Christiansen S, Schmid M and Autschbach R. Perioperative risk of redo aortic valve replacement. *Ann Thor Cardiovasc Surg*. 2009;15:105-110.

212. Potter DD, Sundt 3rd TM, Zehr K and Orszulak TA. Operative Risk of Reoperative Aortic Valve Replacement. *J Thor Cardiovasc Surg*. 2005;129:94-103.

213. O'Brien MF, Harrocks S, Clarke A, Garlick B and Barnett AG. How to do safe sternal reentry and the risk factors of redo cardiac surgery: a 21-year review with zero major cardiac injury. *J Card Surg*. 2002;17:4-13.

214. Kalfa D, Mohammadi S, Kalavrouziotis D, Kharroubi M, Doyle D, Marzouk M, Metras J and Perron J. Long-term outcomes of the Ross procedure in adults with severe aortic stenosis: single-centre experience with 20 years of follow-up. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2015;47:159-167.

215. David TE, David C, Woo A and Manlhiot C. The Ross procedure: outcomes at 20 years. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;147:85-93.

216. Sievers HH, Stierle U, Charitos EI, Takkenberg JJ, Horer J, Lange R, Franke U, Albert M, Gorski A, Leyh RG, Riso A, Sachweh JS, Moritz A, Hetzer R and Hemmer W. A multicentre evaluation of the autograft procedure for young patients undergoing aortic valve replacement: update on the German Ross Registry. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016;49:212-218.

217. Mastrobuoni S, De Kerchove L, Solari S, Astarci P, Poncelet A, Noirhomme P, Rubay J and El Khoury G. The Ross procedure in young adults: over 20 years of experience in our Institution. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016;49:507-512.

218. Andreas M, Seebacher G, Reida E, Wiedemann D, Pees C, Rosenhek R, Heinze G, Moritz A, Kocher A and Laufer G. A Single-Center Experience With the Ross Procedure Over 20 Years. *Ann Thor Surg*. 2014;97:182-188.

219. da Costa F, Takkenberg J, Fornazari D, Filho E, Colatusso C, Mokhles M, da Costa A, Segrado A, de Aragon Ferreira A and Lopes T. Long-term results of the Ross operation: an 18-year single institutional experience. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014;46:415-422.

220. Skillington PD, Mokhles MM, Takkenberg JJM, O'Keefe M, Grigg L, Wilson W, Larobina M and Tatoulis J. Twenty-Year Analysis of Autologous Support of the Pulmonary Autograft in the Ross Procedure. *Ann Thor Surg*. 2013;96:823-829.

221. Nötzold A, Hüppe M, Schmidtke C, Blömer P, Uhlig T and Sievers HH. Quality of life in aortic valve replacement: pulmonary autografts versus mechanical prostheses. *Am J Cardiol.* 2001;37:1963-1966.
222. Zacek P, Holubec T, Vobornik M, Dominik J, Takkenberg J, Harrer J and Vojacek J. Quality of life after aortic valve repair is similar to Ross patients and superior to mechanical valve replacement: a cross-sectional study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2016;16:63.
223. Aicher D, Holz A, Feldner S, Kollner V and Schafers HJ. Quality of life after aortic valve surgery: replacement versus reconstruction. *J Thor Cardiovasc Surg.* 2011;142:e19-24.
224. Elkins RC. The Ross operation: a 12-year experience. *Ann Thorac Surg.* 1999;68:s14-s18.
225. Chambers JC, Somerville J, Stone S and Ross DN. Pulmonary autograft procedure for aortic valve disease: long-term results of the pioneer series. *Circulation.* 1997;96:2206-2214.
226. Yacoub MH, Klieverik LM, Melina G, Edwards SE, Sarathchandra P, Bogers AJ, Squarcia U, Sani G, van Herwerden LA and Takkenberg JJ. An evaluation of the Ross operation in adults. *J Heart Valve Dis.* 2006;15:531-539.
227. Kvidal P, Bergstrom R, Horte LG and Stahle E. Observed and relative survival after aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35:747-756.
228. Bouchard D, Mazine A, Stevens LM, Pellerin M, Cartier R, Demers P, Hébert Y, Perrault LP, Carrier M and Lambert J. Twenty-year experience with the CarboMedics mechanical valve prosthesis. *Ann Thor Surg.* 2014;97:816-823.
229. Andreas M, Wiedemann D, Seebacher G, Rath C, Aref T, Rosenhek R, Heinze G, Eigenbauer E, Simon P, Ruetzler K, Hiesmayr JM, Moritz A, Laufer G and Kocher A. The Ross procedure offers excellent survival compared with mechanical aortic valve replacement in a real-world setting. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014;46:409-413.
230. David TE, Omran A, Ivanov J, Armstrong S, de Sa MP, Sonnenberg BD and Webb GN. Dilation of the pulmonary autograft after the Ross procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2000;119:210-220.
231. Solymar L, Sudow G and Holmgren D. Increase in size of the pulmonary autograft after the Ross operation in children: growth or dilation? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2000;119:4-9.
232. Takkenberg JJ, Zondervan PE and van Herwerden LA. Progressive pulmonary autograft root dilatation and failure after Ross procedure. *Ann Thorac Surg.* 1999;67:551-554.
233. Ruzmetov M, Welke KF, Geiss DM, Buckley K and Fortuna RS. Failed autograft after the Ross procedure in children: management and outcome. *Ann Thorac Surg.* 2014;98:112-118.
234. Luciani GB, Casali G, Favaro A, Prioli MA, Barozzi L, Santini F and Mazzucco A. Fate of the aortic root late after the Ross operation. *Circulation.* 2002;106:II-504.

235. Takkenberg JJM, Klieverik LM, Schoof PH, van Suylen RJ, van Herwerden L, Zondervan PE, Roos-Hesselink J, Eijkemans MJ, Yacoub M and Bogers A. The Ross procedure: a systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2009;119:222-8.
236. Bekkers JA, Klieverik LM, Raap GB, Takkenberg JJ and Bogers AJ. Aortic root reoperations after pulmonary autograft implantation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;140:S58-S63.
237. Horer J, Stierle U, Bogers AJJC, Rein JG, Hetzer R, Sievers HH and Lange R. Re-interventions on the autograft and the homograft after the Ross operation in children. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2010;37:1008-1014.
238. Goda M, Gewillig M, Eyskens B, Heying R, Cools B, Rega F and Meyns B. Mechanism of autograft insufficiency after the Ross operation in children. *Cardiol Young*. 2013;23:523-529.
239. Vahanian A and Iung B. The new ESC/EACTS guidelines on the management of valvular heart disease. *Arch Cardiovasc Dis*. 2012;105:465-467.
240. Appoo JJ, Bozinovski J, Chu MW, El-Hamamsy I, Forbes TL, Moon M, Ouzounian M, Peterson MD, Tittley J and Boodhwani M. Canadian Cardiovascular Society/Canadian Society of Cardiac Surgeons/Canadian Society for Vascular Surgery Joint Position Statement on Open and Endovascular Surgery for Thoracic Aortic Disease. *Can J Cardiol*. 2016;32:703-713.
241. Laudito A, Brook MM, Suleman S, Bleiweis MS, Thompson LD, Hanley FL and Reddy VM. The Ross procedure in children and young adults: a word of caution. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2001;122:147-153.
242. Walker T, Heinemann MK, Schneider W, Wehrmann M, Bultmann B and Ziemer G. Early failure of the autograft valve after the Ross procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2001;122:187-188.
243. Klieverik LM, Takkenberg JJ, Bekkers JA, Roos-Hesselink JW, Witsenburg M and Bogers AJ. The Ross operation: a Trojan horse? *Eur Heart J*. 2007;28:1993-2000.
244. Luciani GB, Favaro A, Casali G, Santini F and Mazzucco A. Reoperations for aortic aneurysm after the Ross procedure. *J Heart Valve Dis*. 2005;14:766-772.
245. Elkayam U and Bitar F. Valvular heart disease and pregnancy, part II: prosthetic valves. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:403-410.
246. Butchart EG, Gohlke-Barwolf C, Antunes MJ, Tornos P, De Caterina R, Cormier B, Prendergast B, Iung B, Bjornstad H, Leport C, Hall RJ and Vahanian A. for the Working Groups on Valvular Heart Disease, Thrombosis, and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology, European Society of Cardiology. Recommendations for the management of patients after heart valve surgery. *Eur Heart J*. 2005;26:2463-2471.
247. Moidl R, Simon P, Aschauer C, Chevtchik O, Kupilik N, Rodler S, Wolner E and Laufer G. Does the Ross operation fulfil the objective performance criteria established for new prosthetic heart valves? *J Heart Valve Dis*. 2000;9:190-194.
248. Lancellotti P, Moura L, Pierard LA, Agricola E, Popescu BA, Tribouilloy C, Hagendorff A, Monin JL, Badano L and Zamorano JL. European Association of

Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 2: mitral and tricuspid regurgitation (native valve disease). *Eur J Echocardiogr.* 2010;11:307-332.

249. David TE. Reoperations after the Ross procedure. *Circulation.* 2010;122:1139-1140.

250. Ryan WH, Prince SL, Culica D and Herbert MA. The Ross procedure performed for aortic insufficiency is associated with increased autograft reoperation. *Ann Thorac Surg.* 2011;91:64-69.

251. Jamieson WR, Cartier PC, Allard M, Boutin C, Burwash IG, Butany J, de Varennes B, Del Rizzo D, Dumesnil JG, Honos G, Houde C, Munt BI, Poirier N, Rebeyka IM, Ross DB, Siu SC, Williams WG, Rebeyka IM, David TE, Dyck JD, Feindel CM, Fradet GJ, Human DG, Lemieux MD, Menkis AH, Scully HE, Turpie AG, Adams DH, Berrebi A, Chambers J, Chang KL, Cohn LH, Duran CM, Elkins RC, Freedman R, Huysman HA, Jue J, Perier P, Rakowski H, Schaff HV, Schoen FA, Shah P, Thompson CR, Warnes C, Westaby S and Yacoub MH. Surgical management of valvular heart disease 2004. *Can J Cardiol.* 2004;20 Suppl E:7E-120E.

252. Vesey JM and Otto CM. Complications of prosthetic heart valves. *Curr Cardiol Rep.* 2004;6:106-111.

253. Schoen FJ and Levy RJ. Calcification of tissue heart valve substitutes: progress toward understanding and prevention. *Ann Thorac Surg.* 2005;79:1072-1080.

254. Ruel M, Kulik A, Rubens FD, Bedard P, Masters RG, Pipe AL and Mesana TG. Late incidence and determinants of reoperation in patients with prosthetic heart valves. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2004;25:364-370.

255. Lentini S. Ross principle and concept of a living valve. *Lancet.* 2010;376:490-491.

256. de Sa M, Moshkovitz Y, Butany J and David TE. Histologic abnormalities of the ascending aorta and pulmonary trunk in patients with bicuspid aortic valve disease: clinical relevance to the Ross procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1999;118:588-594.

257. Fedak PW, de Sa M, Verma S, Nili N, Kazemian P, Butany J, Strauss BH, Weisel RD and David TE. Novel mechanisms of aortic dilatation in congenital aortic valve malformations. *Can J Cardiol.* 2002;18:221B - #397.

258. Roberts CS and Roberts WC. Dissection of the aorta associated with congenital malformation of the aortic valve. *J A Coll Cardiol.* 1991;3:712-716.

259. Carr-White GS, Afoke A, Birks EJ, Hughes S, O'Halloran A, Glennan S, Edwards S, Eastwood M and Yacoub MH. Aortic root characteristics of human pulmonary autografts. *Circulation.* 2000;102:II15-21.

260. Braverman AC. Bicuspid aortic valve and associated aortic wall abnormalities. [Editorial] *Curr Opin Cardiol.* 1996;11:501-503.

261. Schoof PH, Takkenberg JJM, Van Suylen RJ, Zondervan PE, Hazekamp MG, Dion RAE and Bogers AJJC. Degeneration of the pulmonary autograft: an explant study. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;132:1426-1432.

262. Suri RM, Clavel MA, Schaff HV, Michelena HI, Huebner M, Nishimura RA and Enriquez-Sarano M. Effect of recurrent mitral regurgitation following degenerative mitral valve repair: Long-term analysis of competing outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:488-98.
263. Sievers HH, Hanke T, Stierle U, Bechtel MF, Graf B, Robinson DR and Ross DN. A critical reappraisal of the Ross operation: renaissance of the subcoronary implantation technique? *Circulation*. 2006;114:I504-I511.

SUPPLÉMENTS

Tableau A – Caractéristiques préopératoires de la cohorte d'étude

Données cliniques	(n=263)
Âge, ans	41±11
Homme, n(%)	152(58)
Indice de masse corporelle, kg/m ²	26,6±4,8
Dyslipidémie n(%)	86(33)
Diabète, n(%)	15(6)
Hypertension, n(%)	58(22)
Précédent infarctus du myocarde, n(%)	6(2)
MPOC, n(%)	14(5)
Insuffisance rénale, n(%)	7(3)
Classe NYHA III-IV, n(%)	139(53)
Diamètre du CCVG, mm	22 [21-24]
Fraction d'éjection VG, %	62 [57-70]
Créatinine, µmol/L	84 [73-94]
Score de Parsonnet	6 [0-10]
Étiologie de la MVA, n(%)	
Bicuspidie congénitale	215(82)
Calcifiante	22(9)
Myxomateuse	14(6)
Rhumatismale	9(3)
Indication chirurgicale primaire, n(%)	
Sténose aortique isolée	182(69)
Sténose aortique prédominante	26(10)
Maladies aortiques mixtes	24(9)
Insuffisance aortique isolée	31(12)

CCVG= chambre de chasse du ventricule gauche;

MPOC= maladie pulmonaire obstructive

chronique; MVA= maladie valvulaire aortique;

NYHA= New York Heart Association; VG= ventricule gauche

Tableau B – Données péri- et postopératoires de la cohorte d'étude

Données peropératoires	(n=263)
Techniques chirurgicales, n(%)	
Remplacement total de la racine	220(84)
Inclusion	43(16)
Taille d'homogreffe, mm	25 [24-26]
Remplacement de l'aorte ascendante, n(%)	38(14)
Temps de CEC, min	172±54
Fibrillation auriculaire, n(%)	43(16)
Durée d'hospitalisation, jours	7,6±5,3
Insuffisance valvulaire légère à la sortie, n(%)	
Autogreffe	5(2)
Homogreffe	5(2)
Données de suivi	(n=263)
Suivi, années (médiane [min-max])	15 [1-25]
Décès, n(%)	22(8)
Décès d'origine cardiaque, n(%)	13(5)
Décès reliés à la procédure de Ross, n(%)	3(1)
Réopération, n(%)	38(14)
Autogreffe	31(12)
Homogreffe	21(8)
Dégénérescence valvulaire, n(%)	142(54)
Autogreffe	83(32)
Homogreffe	108(41)
avgBP, mmHg	
Systolique	127±13
Diastolique	77±7
Pulmonaire	34±6
avgSAC, ml·mmHg ⁻¹ ·m ⁻²	0,84±0,25

avgSAC: moyenne des valeurs de compliance artérielle systémique au cours du suivi précédant la dégénérescence; avgBP: moyenne des valeurs de pressions artérielles au cours du suivi précédant la dégénérescence; CEC: circulation extracorporelle.