

CLAUDIA BLAIS

**NOUVELLES AVENUES EN REGARD DU
DIAGNOSTIC ET DU TRAITEMENT DE LA
STÉNOSE VALVULAIRE AORTIQUE AVEC BAS
DÉBIT CARDIAQUE**

Thèse présentée
à la Faculté des études supérieures de l'Université Laval
dans le cadre du programme de doctorat en médecine expérimentale
pour l'obtention du grade de Philosophiae Doctor (Ph.D.)

FACULTÉ DE MÉDECINE
UNIVERSITÉ LAVAL
QUÉBEC

AOÛT, 2006

Résumé

Parmi les patients avec sténose aortique (SA), 5% d'entre-eux ont une fonction ventriculaire gauche sévèrement réduite. Malgré ce faible pourcentage, ces patients représentent le sous-groupe qui suscite le plus de défis et de controverses. En plus d'avoir un mauvais pronostic à court terme, la présence d'un faible débit cardiaque et d'une faible fraction d'éjection peut fausser l'évaluation de la sévérité de la sténose et par conséquent conduire à une mauvaise décision thérapeutique. Afin de décider de l'éventuelle nécessité de remplacer la valve aortique, il est donc essentiel de pouvoir distinguer les patients ayant une sténose vraiment sévère de ceux ayant une sténose pseudo-sévère, c'est-à-dire un ventricule gauche défaillant qui est incapable d'ouvrir complètement une valve légèrement ou modérément sténosée. La distinction est cruciale car le remplacement valvulaire sera bénéfique seulement dans le cas des sténoses vraiment sévères.

Parmi les nombreux indices utilisés pour évaluer le degré de sévérité de la SA, des doutes subsistaient sur la dépendance face au débit de la résistance valvulaire. Nous avons démontré de façon théorique puis pratique, sur modèle *in vitro* et chez des patients, que la résistance valvulaire est dépendante du débit transvalvulaire. Cet indice n'a donc pas d'avantage par rapport aux autres indices pour évaluer le degré d'obstruction valvulaire des patients avec SA à bas débit.

Étant donné que tous les indices de sévérité ont la grande limitation d'être dépendants du débit transvalvulaire, nous avons proposé un nouvel indice, l'aire valvulaire projetée à débit normal. Cet indice permet une standardisation de l'évaluation de la sévérité de la sténose chez des patients ayant différents débits et améliore la précision pour différencier les patients ayant une sténose vraiment sévère de ceux ayant une sténose pseudo-sévère.

Ces patients avec SA à bas débit présentent un risque opératoire élevé, variant de 5 à 33%. Le troisième article démontre que la disproportion patient-prothèse (DPP) est un facteur de risque important pour la mortalité opératoire, et particulièrement pour les patients avec SA

et dysfonction ventriculaire gauche concomitante. La DPP est aussi le seul facteur de risque qui puisse être évité au moyen d'une stratégie de prévention lors de l'opération.

Abstract

Although patients with severe aortic stenosis (AS) and severely reduced left ventricular (LV) ejection fraction represent approximately 5% of AS patients, they also represent the most controversial and challenging subset. In addition of having a bad prognosis, in the setting of a low cardiac output and a low ejection fraction, it is often difficult to evaluate the real severity of the stenosis and as a consequence, this can lead to erroneous therapeutic decision. In order to decide the possible need for aortic valve replacement (AVR), it is thus essential to separate patients with truly severe (TS) AS and concomitant LV systolic dysfunction from those with pseudo-severe (PS) AS, i.e., with a reduced aortic opening due to poor LV function in the setting of only mild to moderate aortic valve obstruction. The distinction between these 2 subgroups is crucial because the patients with TSAS will generally benefit of AVR, whereas the patients with PSAS will not.

Among the indices used to evaluate the degree of AS severity, many doubts were present with the flow dependence of valve resistance. We demonstrated theoretically and practically, with an *in vitro* model and among patients, that valve resistance is dependent on the transvalvular flow. This index thus does not have any advantage compared with the other indices used to evaluate the degree of valvular obstruction of the patients with low flow AS.

Since all the indices of AS severity have the great limitation to be dependent on the transvalvular flow, we proposed a new index, the projected valve area at normal flow rate. This index provides a standardized evaluation of AS severity among patients having various flows and improves the diagnostic accuracy for distinguishing TS and PS AS.

These patients with low flow AS present a high operative risk, from 5 to 33%. The third article shows that valve prosthesis-patient mismatch (PPM) is an important risk factor for short-term mortality, and particularly for the patients with AS and concomitant LV

dysfunction. PPM is also the only risk factor which can be avoided with the use of a prospective strategy at the time of operation.

Avant-propos

La présente thèse est le fruit de la collaboration entre l'Institut de cardiologie de Québec à l'Hôpital Laval,¹ l'Institut de recherches cliniques de Montréal (IRCM),² l'Institut de cardiologie de l'Université d'Ottawa³ et l'Hôpital Général de Vienne en Autriche.⁴

Le premier article intitulé “**Comparison of Valve Resistance With Effective Orifice Area Regarding Flow Dependence**” a été publié dans la revue *American Journal of Cardiology* en juillet 2001. Les auteurs sont Claudia Blais, BSc,¹ Philippe Pibarot, DVM, PhD,¹ Jean G. Dumesnil, MD,¹ Damien Garcia, Eng,² Danmin Chen, Eng, MS,² et Louis-Gilles Durand, Eng, PhD.² Ce travail a fait l'objet d'une présentation orale à la 49^{ième} réunion scientifique annuelle de l'American College of Cardiology à Anaheim, en mars 2000.

Le rôle du premier auteur, **Claudia Blais**, a été de participer à la réalisation des études *in vitro*, sélectionner et recruter des patients, expliquer le protocole et le formulaire de consentement aux patients, coordonner les échocardiographies de stress à la dobutamine, mesurer et recueillir les données échocardiographiques, faire les analyses statistiques, préparer l'écriture de l'article pour publication. Le rôle de **Philippe Pibarot**, chercheur à l'Hôpital Laval, professeur agrégé à la Faculté de Médecine de l'Université Laval, et Directeur de recherche de Claudia Blais, a été de concevoir le devis de l'étude, superviser et coordonner le bon déroulement de l'étude, l'analyse des données et la préparation de la version finale de l'article. **Jean G. Dumesnil**, cardiologue à l'Hôpital Laval, professeur titulaire à la faculté de médecine de l'Université Laval, codirecteur de recherche de Claudia Blais, a contribué à la conception de l'étude et a participé à la version finale de l'article. **Damien Garcia**, ingénieur et PhD au laboratoire de l'IRCM a participé activement à la conception du modèle utilisé pour l'étude *in vitro*. **Danmin Chen**, ingénieure à l'IRCM avait fait un programme sur MatLab pour l'analyse des données *in vitro*. **Louis-Gilles Durand**, directeur du laboratoire de génie biomédical de l'IRCM a supervisé les expériences sur modèle *in vitro* et a participé à la version finale de l'article.

Le second article, “**Projected Valve Area at Normal Flow Rate Improves the Assessment of Stenosis Severity in Patients With Low-Flow, Low-Gradient Aortic Stenosis, The Multicenter TOPAS (Truly Or Pseudo-Severe Aortic Stenosis) Study**” a été publié dans la revue *Circulation* en février 2006. Cette publication était accompagnée d’un editorial de Paul A. Grayburn. C’est une étude multicentrique financée par les Instituts de Recherche en Santé du Canada, où 3 centres hospitaliers ont recruté des patients à sténose aortique à bas débit. Les auteurs sont Claudia Blais, MSc,¹ Ian G. Burwash, MD,³ Gerald Mundigler, MD,⁴ Jean G. Dumesnil, MD,¹ Nicole Loho, MD,⁴ Florian Rader, MD,⁴ Helmut Baumgartner, MD,⁴ Rob S. Beanlands, MD,³ Boris Chayer, Eng,² Lyes Kadem, Eng, PhD,² Damien Garcia, Eng, PhD,² Louis-Gilles Durand Eng, PhD,² et Philippe Pibarot, DVM, PhD.¹ Cette étude a été présentée à l’oral à la 77^{ième} réunion scientifique de l’American Heart Association à New Orleans, en novembre 2004, par affiche au second Forum national de recherche pour les jeunes chercheurs du domaine de la santé circulatoire et respiratoire à Winnipeg, en mai 2005, et par affiche au 57^{ième} Congrès Canadien sur la Santé Cardiovasculaire à Montréal, en octobre 2005.

Le rôle du premier auteur, **Claudia Blais**, a été de participer au devis de l’étude, de coordonner le recrutement des patients et d’assurer la collecte et la validation des données, de réaliser les études *in vitro*, d’effectuer l’analyse et l’interprétation des données sous la supervision de son directeur et codirecteur, et de préparer la première version de l’article et des présentations. **Ian G. Burwash**, cardiologue à l’Institut de cardiologie de l’Université d’Ottawa et professeur à l’université d’Ottawa, avait comme rôle de collecter et interpréter les données échocardiographiques des patients d’Ottawa et il a participé à l’écriture de la version finale de l’article. **Gerald Mundigler, Nicole Loho, Florian Rader, Helmut Baumgartner**, cardiologues à l’Hôpital Général de Vienne et professeurs à l’université médicale de Vienne, étaient en charge de collecter et interpréter les données échocardiographiques des patients de Vienne et ont participé à la version finale de l’article. **Jean G. Dumesnil** a participé au devis de l’étude et à la préparation de la version finale de l’article. **Rob S. Beanlands**, cardiologue à l’Institut de Cardiologie de l’Université d’Ottawa et professeur à l’université d’Ottawa a participé à la conception de l’étude et à la préparation de l’article. **Boris Chayer**, ingénieur électrique a participé à la conception et la

réalisation de l'étude *in vitro*. **Lyes Kadem**, ingénieur et PhD a participé à la collecte de données sur le modèle *in vitro* et a développé la valve « **Kadem** » au moyen d'un concept « multi-couches » de silicone permettant ainsi de faire varier la flexibilité des feuillets. **Damien Garcia**, a non seulement participé activement à la construction du modèle *in vitro* mais a aussi fait un programme sur MatLab pour l'analyse des données. **Louis-Gilles Durand** supervisait les expériences sur modèle *in vitro* et a participé à la version finale de l'article. **Philippe Pibarot** est l'investigateur principal de l'étude TOPAS. Il a contribué à la conception de l'étude, a supervisé et coordonné le déroulement de l'étude, l'analyse des données et la préparation de la version finale de l'article.

Le troisième et dernier article intitulé “**Impact of Valve Prosthesis-Patient Mismatch on Short-Term Mortality After Aortic Valve Replacement**” a été publié dans la revue *Circulation* en août 2003. Les auteurs sont Claudia Blais, BSc,¹ Jean G. Dumesnil, MD,¹ Richard Baillot, MD,¹ Serge Simard, MS,¹ Daniel Doyle, MD,¹ Philippe Pibarot, DVM, PhD.¹ Ce travail a fait l'objet d'une présentation orale à la 44^{ième} réunion annuelle du Club de Recherches Cliniques du Québec à St-Sauveur, en septembre 2002, une présentation orale au 55^{ième} Congrès Canadien sur la Santé Cardiovasculaire à Edmonton, en octobre 2002, une présentation par affiche à la 75^{ième} réunion scientifique de l'American Heart Association à Chicago, en novembre 2002 et finalement une présentation par affiche au premier Forum national de recherche pour les jeunes chercheurs du domaine de la santé circulatoire et respiratoire à Winnipeg, en mai 2004.

Le rôle du premier auteur, **Claudia Blais**, a été de participer au devis de l'étude. Elle était aussi responsable de l'analyse et de l'interprétation des données sous la supervision de son directeur et codirecteur. Elle a préparé la première version de l'article et des présentations. **Jean G. Dumesnil** a participé à la conception de l'étude et à la préparation de l'article. **Richard Baillot**, chirurgien cardiaque à l'Hôpital Laval et professeur à la faculté de médecine de l'Université Laval, a participé à la conception de l'étude, et était responsable de l'élaboration et la gestion de la base de données. **Serge Simard**, statisticien du centre de recherche de l'Hôpital Laval, a supervisé la réalisation des analyses multivariées de régression logistique. **Daniel Doyle**, chirurgien cardiaque à l'Hôpital Laval et professeur à

la faculté de médecine de l'Université Laval, a contribué à l'élaboration et l'exploitation de la base de données. **Philippe Pibarot** a supervisé et coordonné la conception et le déroulement de l'étude, l'analyse et l'interprétation des données et la préparation de l'article.

Remerciements

Du plus loin que je me souviens, j'ai toujours été fascinée par l'apprentissage de nouvelles choses! J'avais même demandé une fois à mon père, quand j'étais à la maternelle, « *Papa, dis moi tout ce que tu sais!* » Étant de nature très curieuse, le fait de me rendre à l'université était donc pour moi une évidence, mais de poursuivre des études supérieures était presque un rêve inespéré! Ce rêve je le dois en majeure partie au chercheur-vétérinaire-grimpeur exceptionnel qu'est le docteur **Philippe Piparot**. Il m'a accueilli dans son tout nouveau laboratoire à l'hiver 1999, comme étudiante à la maîtrise. Comme ma curiosité en demandait encore, nous avons décidé de poursuivre au doctorat! Je te dois beaucoup Philippe et je ne te remercierai jamais assez. Merci de m'avoir permis de percer et de comprendre quelques mystères que renferme notre belle machine : le cœur. Merci Philippe d'être un si bon chercheur et humain à la fois, malgré un emploi du temps surchargé. Merci de m'avoir envoyé dans plusieurs congrès scientifiques internationaux, et surtout, de m'avoir fait confiance pour présenter nos résultats. Ce n'était pas toujours évident de cacher le stress mais somme toute, de très beaux souvenirs. Le laboratoire de Philippe est aussi une précieuse source de culture, avec tant d'étudiants étrangers. Merci de nous faire découvrir le monde, tout en demeurant à Québec.

Quelle chance d'avoir comme co-directeur une sommité mondiale en cardiologie qui est le docteur **Jean G. Dumesnil**. Ce n'est pas à tous les jours qu'un étudiant peut se vanter d'avoir un chevalier de l'ordre du Québec comme co-directeur. Merci docteur Dumesnil d'être un bon vulgarisateur et de si bien imaginer les concepts... Je vous entends encore dire : « *La disproportion patient-prothèse, c'est comme changer une piastre pour quatre 25 cents* »! Ça été aussi un énorme plaisir d'aller en congrès avec vous et de s'amuser. Merci aussi à Madeleine, votre conjointe qui m'a bien initié à la récolte de divers objets lors des congrès! Quel beau souvenir!

Au cours de mes 7 années de recherche, j'ai de toute évidence côtoyé de nombreux étudiants. Le plus long et fidèle compagnon de bureau a été le célèbre **Martin Briand**. Merci Martin de m'avoir permis de te lancer des boules de papier, (c'était plus facile au

début sans huche), de t'avoir taquiner presque tous les jours, et surtout de m'avoir fait rire autant! Je t'ai souvent dit que tu devrais être humoriste! Je te dois un merci spécial aussi pour toutes les petites attentions portées à mon égard. Elles sont nombreuses et étaient surtout très appréciées. Merci aussi d'avoir pris le temps de m'écouter.

Je dois un merci spécial à **Lyes Kadem**, qui a su si bien me transmettre quelques connaissances d'ingénieur en mécanique des fluides. Merci d'avoir partagé ta grande culture aussi, elle qui semble sans limite! Merci de m'avoir prêté ton ordinateur portable pour la préparation de mon examen prédoctoral. Ça fait longtemps mais je me souviens encore du bonheur que ce geste m'avait procuré!

Un merci spécial à **Julien Magne**, étudiant au doctorat dans le laboratoire, et voisin de bureau. Il a été courageux et surtout très patient de m'endurer! Il a été lui aussi une source de taquineries, à mon plus grand bonheur! Merci aussi d'avoir amener au labo, un nouvel accent, source de tant rires!! Comment oublier le fameux « 15h20 »!! Mais je me dois aussi d'ajouter que ce n'est pas seulement ton accent qui me faisait rire mais bien ton humour très développé!

Merci à **Martin Gaudreau**, surnommé « God » qui a été si patient pour m'aider en outre à la mise en page de cette thèse. « *Comme j'aurais fait sans toi...?* » Merci aussi d'avoir été là pour m'écouter et m'encourager de nombreuses fois! Mes longues journées et nuits de rédaction ont été ensoleillées grâce à ta musique du *Cirque du Soleil*!

Dans le laboratoire, j'ai également eu la chance de cotôyer une « sibérienne » : docteure **Zeineb Hachicha**! Que de plaisir nous avons eu avec certains patients rigolos n'est-ce pas? J'ai eu la chance de partager ma chambre en congrès avec elle à deux reprises! Un sincère merci aussi d'avoir prêté attention et réconforter mes inquiétudes...

Le laboratoire de recherche ne serait sans doute pas le même sans son excellente professionnelle de recherche, et bras droit de Philippe, **Isabelle Laforest**. Dotée d'une énergie explosive, surtout tôt le matin, elle savait comment gérer les problèmes!

Merci à une autre excellente professionnelle de recherche et grande karatéka, **Dominique Labrèche**, pour sa précieuse collaboration entre autre sur le projet TOPAS. Elle-même

docteure, elle a toujours su me faire un petit geste, fort apprécié, pour me motiver dans cette grande aventure de la rédaction de la thèse. Je te dois un GROS merci aussi pour les références entrées pour l'écriture de cette thèse.

Quel plaisir et surtout quelle chance d'avoir pu travailler avec le plus célèbre technicien en échocardiographie de la province de Québec et je pense ainsi à **Jocelyn Beauchemin**. Quoi dire de plus qu'un GROS merci pour cette expertise et d'avoir même pris ta retraite pour nous consacrer plus de temps! C'est trop gentil!!!

Michelle Dubois est la douceur incarnée et c'est une grande chance que le laboratoire l'ait pour entre autre piquer nos patients. Elle porte une attention particulière aux patients et c'est grandement apprécié!

Gabrielle Labrècque a été aussi une infirmière dévouée qui a participé aux nombreux examens d'échocardiographie de stress. Elle laissait même les patients de la clinique pour être avec nous les gens de la recherche!!! (*J'exagère un peu!*)

Un merci spécial aux infirmières **Rachelle Nadeau, Martine Lemelin, Rachelle Vienneau et Martine Poulin** qui ont su nous dépanner pour des prises de sang et examens d'échocardiographie de stress à la dobutamine.

Merci à **David Tanné**, un tout nouvel étudiant dans notre laboratoire, avec qui j'ai eu la chance de partager quelques soirées d'écriture tardives à l'hôpital. Merci aussi pour ton expertise en mécanique des fluides, et ce, même à ta toute première semaine d'arrivée à l'hôpital, à un club de lecture.

La dernière personne arrivée dans notre laboratoire a été docteure **Dania Mohty**. Son dynamisme et son expertise ont été très appréciés! Merci d'avoir été si énergique pour l'implication dans les divers projets.

J'ai eu la chance pendant mon doctorat de me rendre à l'Institut de Recherches Cliniques de Montréal pour découvrir les tests sur modèle *in vitro*. Heureusement que j'ai eu la précieuse collaboration d'un super ingénieur, **Boris Chayer**. Avec lui, les manipulations étaient efficaces, rapides et très amusantes, surtout quand il dansait! Comment oublier nos longues

heures d'écoute de Radio-Cochonneries!!! Je n'oublierai jamais nos nombreux dîners dans différents restaurants de Montréal, et surtout la fois du parc aux abeilles!

Damien Garcia est un des ingénieurs en mécanique des fluides que j'ai eu la chance de cotôyer! Il a fait entre autre un programme génial sous Matlab pour l'analyse des données obtenues dans « son » modèle *in vitro*. Merci d'avoir été si drôle et en même temps travaillant! Vraiment, je n'oublierai jamais mon passage à l'IRCM!

Un merci tout spécial à tous les membres du GRV (Groupe de Recherches en Valvulopathies); entre autre Dre **Marie Arsenault**, Dr **Jacques Couet**, **Éric Plante**, **Dominic Lachance**, **Marie-Claude Drolet**, **Élise Roussel**, **Joanie Bouchard-Martel**, Dr **Patrick Mathieu**, **Claude Côté**, **Andrée Pépin**, **Allain Charest**. Les nombreux clubs de lecture nous ont permis d'échanger nos idées et de plusieurs fois critiquer les articles de la littérature. Je me souviens qu'au début, ces clubs de lecture étaient une excellente source de motivation, de part la richesse des connaissances qu'ils nous apportaient.

Le père spirituel du centre de recherche, le super statisticien **Serge Simard** a été plus d'une fois une source de motivation. Merci pour tes conseils statistiques et ton écoute aussi! Comment te remercier d'avoir répondu si rapidement et si gentiment à mes interrogations en matière de SAS ou à la « veille » de ma soutenance, sur des questions de tests statistiques! Tu me disais toujours avec un énorme sourire : « *Reviens me voir s'il y a autres choses !* » Que c'était apprécié!

Merci aux chirurgiens cardiaques qui ont participé à la collecte de données et particulièrement au docteur **François Dagenais**, qui m'a permis de voir une chirurgie cardiaque! Quel progrès pour une pauvre fille qui avait peur du sang! Je ne pourrai décrire ici tous les sentiments que j'ai eu mais disons que ce fut une belle expérience. Merci aussi à l'infirmière si accueillante du bloc opératoire, dont malheureusement je ne sais plus le nom...

Il ne faut pas oublier la précieuse collaboration de **Martine Fleury**, secrétaire médicale. Merci pour ton expertise en lecture de dossiers médicaux, pour ton français impeccable et de nous avoir fait rêver en organisant des groupes d'achats de billets de loto. Comment aussi souligner et te remercier pour toutes les attentions portées à mon égard. Honnêtement,

je savais que quand je te demandais une chose, elle était immédiatement réglée! **Micheline Gosselin** est aussi une excellente secrétaire, enjouée et toujours attentionnée envers moi. Merci d'avoir pris le temps de me dire bonjour à tous les jours! Avec un si beau sourire, quoi de mieux pour bien commencer la journée!

Il ne faut pas passer sous silence les attentions portées à mon égard par les superbes « *fées des valves* » et je nomme ainsi les infirmières de recherche **Jacinthe Aubé et Louis Côté**. Merci pour vos beaux sourires et d'avoir pris le temps de me parler de kayak et de bien d'autres sujets dans les corridors!

Brigitte Dionne, l'experte de la base de données de chirurgie cardiaque doit également être remerciée pour sa précieuse collaboration dans l'étude sur la disproportion patient-prothèse!

Guy Rossignol, professionnel de recherche à l'hôpital, a été aussi très attentionné envers moi et je dois le remercier pour m'avoir aidé à la fin de mes études. Un GROS merci à toi Guy!

Merci aussi à tous les cardiologues qui ont participé au recrutement ainsi qu'à la supervision médicale des examens d'échocardiographie à la dobutamine : **Jean G. Dumesnil, Marie Arsenault, Mario Sénéchal, Sébastien Bergeron, Marie-Hélène Leblanc, Guy Proulx, Denis Coulombe, Charles-Érick Augustin**.

Merci aux chirurgiens cardiaques qui ont participé à la collecte de données opératoires et je pense ainsi à **Patrick Mathieu, François Dagenais, Richard Baillot, Daniel Doyle, Denis Desaulniers, Jacques Métras, Jean Perron, Michel Lemieux, Pierre Voisine, Gilles Raymond et Mounir Kharroubi**.

Je remercie également tous les techniciens et techniciennes en échocardiographie pour avoir si bien fait des échocardiographies à la dobutamine et avoir participé au recrutement des patients : **Madeleine Cloutier, Céline Boutin, Mathieu Roux, Louise Marois, Micheline Harding, Danielle Tardif, Lise Renaud** et évidemment **Jocelyn Beauchemin**.

Merci tout particulier à **tous les patients** (autant québécois, ontariens et autrichiens) qui nous ont fait confiance en participant au projet de recherche. Sans eux, la recherche n'aurait pu voir le jour!

Quand il y avait un problème avec mon ordinateur, je pouvais aussi compter sur deux excellents techniciens en informatique : **Luc Châteauneuf** et **Jean Desjardins**. Comment les remercier de leur efficacité et leur amabilité envers mes demandes. Merci, entre autre, de m'avoir aidé à imprimer en couleur cette super thèse!

Un merci tout spécial à **Lorraine Labrecque**, secrétaire qui nous accueillait avec un si beau sourire au centre de recherche clinique de l'hôpital Laval. Merci aussi pour toutes tes petites attentions portées à mon égard.

Les autres étudiants et personnels du centre de recherche de l'hôpital Laval doivent aussi être remerciés, pour leur enrichissement et divertissement et je pense entre autre à **Rachelle Nadeau, Julie Martin, Martin Noël, Julie Méthot, Annie Ferland, Karine Marquis, Patrice Brassard, Éric Nadreau**.

Les congrès scientifiques n'auraient jamais été les mêmes sans docteure **Josée Morin**! Un GROS merci à toi pour ces belles soirées, bien arrosées! Il faut bien lâcher son fou de temps en temps!!!

* * *

Merci aussi à tous les chercheurs, médecins, ingénieurs et professionnels de la recherche des autres centres collaborateurs pour l'étude principale de mon doctorat : TOPAS. Je pense ainsi aux Drs **Ian G. Burwash, Rob S. Beanlands, Kym MacAulay, Karen M. Hay, Linda Garrard** de l'Institut de cardiologie de l'université d'Ottawa, Drs **Gerald Mundigler, Nicole Loho, Florian Rader, Helmut Baumgartner, Philipp Eickhoff**, de l'Hôpital Générale de Vienne, et finalement, toute l'équipe de l'Institut de Recherches Cliniques de Montréal, **Boris Chayer, Dr Lyes Kadem, Dr Damien Garcia** et Dr **Louis-Gilles Durand**.

* * *

Le soutien financier des organismes subventionnaires mérite d'être souligné et je pense ainsi aux **IRSC** (Instituts de Recherches en Santé du Canada) ainsi qu'à la **Fondation des maladies du cœur du Canada** pour la bourse de doctorat. Je remercie également la **direction de la recherche universitaire de l'Hôpital Laval** pour leur support financier de la dernière année de mon doctorat.

Le **Réseau en santé cardiovasculaire du FRSQ** (Fond de recherche en santé du Québec) m'a permis aussi de participer à deux forums sur les jeunes chercheurs en santé cardiovasculaire et pulmonaire

Un merci spécial à **Critine Lamoureux** qui m'a inscrite au comité de préparation du forum sur les jeunes chercheurs en santé cardiovasculaire.

Un merci tout spécial à Dre **Bettina Hamelin** pour avoir pris le temps de me rencontrer et discuter ensemble de ma future carrière. C'était on ne peut plus apprécié.

* * *

Un sincère remerciement aux membres du jury de ma thèse de doctorat et je pense ainsi aux docteurs **Michel White, Patrick Mathieu, Jean G. Dumesnil** et **Philippe Pibarot**. Je dois aussi un énorme merci à Dr **Philippe Pibarot** pour avoir lu et corrigé cette thèse avant le dépôt initial.

* * *

Maintenant, même si je les mentionne en dernier, ce n'est que parce qu'ils ont eu un apport indirect à l'évolution de mon doctorat, et je pense ainsi à toute la gang de fous, (et ils sont nombreux), qui font du kayak, trapèze, rafting et autres sports avec moi. Je dois tellement de choses à un de ces fous en particulier et c'est **Patrick Parent**. Ta « *championne* » te remercie d'ici bas pour tout ce que tu m'a offert. Je dois aussi une fière chandelle au seul et unique **Jean-Pierre Fortin Fortin** pour m'avoir permis de voyager autant! Merci aussi à **Marie-Hélène Blanchet** pour avoir été et être toujours une oreille si attentive et surtout de me faire tant rire!!! C'est une amie comme ça qu'il nous faut dans la vie! J'ai eu aussi la chance de faire partie d'une équipe « explosive » de rafting pendant mon doctorat. Quoi de mieux pour faire sortir le stress que de traverser des rapides en gang!

Un merci tout spécial à mes 2 amies de longues dates **Mélanie** et **Mélanie-Anne**! Même si la vie nous a éloigné géographiquement, je sais que je peux compter sur vous pour me remonter le moral, me divertir et surtout me confier! N'est-ce pas un des plus beaux cadeaux?!

Un merci tout spécial à mon complice entraîneur-catcheur-plongeur et amoureux **Geoffroy**. En plus d'être toujours attentif à mes besoins, il a aussi participé activement et aussi dans l'ombre à ce doctorat grâce à la fusion de bases de données de patients, à l'automatisation de graphiques sur Matlab, ainsi qu'au dessin de figures de cette thèse. Merci aussi d'avoir été si patient pendant l'écriture de cette thèse. Je dois également remercier tes parents **Geoffroy**, **Laurence** et **Jean-Pierre**, pour m'avoir si bien accueillie dans votre famille et de m'aimer comme si j'étais leur propre fille!

Le pilier de ma vie est évidemment **ma famille** et je leur dois une fière chandelle pour leurs encouragements et leur présence! Merci **papa**, **maman** et **Annie** d'avoir été là et d'être toujours là! Je souhaite à tous les enfants du monde d'avoir la chance que j'ai eu et que j'ai encore d'avoir une si belle et grande famille!

Et finalement, si vous lisez ces remerciements, ce doit être parce que la thèse est déposée et je peux enfin vous voir plus souvent! Merci d'être simplement là.

*À mon amoureux Geoffroy,
lumière de ma vie. Tu prends soin de
moi et tu réchauffes mon cœur.*

*À mes parents, Thérèse et
Donald pour m'avoir donné le meilleur
et avoir pris soin de moi pendant toutes
ces années. Je vous adore!*

*À ma sœur Annie, pour tes
encouragements et ta douceur. À mon
beau-frère, Thomas, pour être devenu
mon « grand-frère »!*

*À ma tendre filleule Julia, pour
qui mon amour est sans limite.*

*À ma grand-mère Alice et mon
grand-père Charles-Adrien, qui n'ont
cessés d'être enthousiastes au fait que
je devienne « docteur ».*

*Et à tous les autres qui font que
je suis une personne heureuse!*

Le hasard, c'est Dieu qui se promène incognito.
Albert Einstein (1879-1955).

Table des matières

Résumé	i
Abstract	iii
Avant-propos	v
Remerciements	ix
Liste des tableaux	xxii
Liste des figures	xxiv
Liste des symboles et abréviations	xxix
Chapitre 1	1
Généralités sur la sténose aortique	1
1.1 Le coeur	3
1.1.1 Les valves cardiaques	4
1.1.2 Le cycle cardiaque	5
1.2 La valve aortique normale	8
1.3 Prévalence des maladies valvulaires	12
1.4 Étiologies de la sténose aortique	18
1.4.1 La malformation congénitale	21
1.4.2 Le rhumatisme articulaire	23
1.4.3 La dégénérescence sénile ou maladie active calcifiante	24
1.5 Manifestations cliniques de la sténose aortique	28
1.5.1 L'hypertrophie ventriculaire gauche	28
1.5.2 Les symptômes	30
1.5.2.1 L'angine de poitrine	30
1.5.2.2 Dyspnée	33
1.5.2.3 Syncope	33
1.6 Traitement de la sténose aortique	36
1.6.1 Les substituts valvulaires	39
1.6.1.1 Les prothèses mécaniques	40
1.6.1.2 Les substituts biologiques	53

1.6.2	Complications associées aux différents substituts valvulaires	62
1.6.2.1	La disproportion patient-prothèse	64
Chapitre 2		74
La sténose aortique à bas débit		74
2.1	Physiopathologie de la sténose aortique à bas débit	76
2.1.1	Physiopathologie de la dysfonction ventriculaire gauche chez les patients avec sténose aortique	78
2.1.1.1	Dysfonction ventriculaire gauche due à la sténose aortique.....	80
	“Afterload mismatch”	81
	Diminution de la compliance artérielle.....	84
	Diminution de la réserve coronarienne.....	86
2.1.1.2	Cardiomyopathies concomitantes	95
	Maladie coronarienne athérosclérotique	95
	La cardiomyopathie diabétique.....	97
	La cardiomyopathie hypertensive.....	99
2.2	Évaluation de la sévérité hémodynamique de la sténose aortique.....	102
2.2.1	Gradient de pression et vélocité.....	103
2.2.2	Aire valvulaire	109
2.2.3	Résistance valvulaire	118
2.2.4	Pourcentage de perte de travail (Stroke Work Loss)	121
2.2.5	Degré de calcification	122
2.2.6	Ratio des gradients.....	124
2.2.7	Problématique des patients à bas débit et utilité de la dobutamine	124
2.3	Stratégies thérapeutiques chez les patients avec SA à bas débit.....	135
2.3.1	Remplacement valvulaire aortique	135
2.3.2	Valvuloplastie aortique percutanée par ballonnet.....	141
2.3.3	Implantation percutanée d’une prothèse aortique.....	141
2.3.4	Traitement médical	145
2.3.5	Transplantation cardiaque.....	147
2.4	Facteurs prédictifs de la mortalité opératoire	148
Chapitre 3		150
Objectifs et hypothèses		150

Chapitre 4	152
Article 1	152
Comparison of Valve Resistance With Effective Orifice Area Regarding Flow Dependence	152
4.1 Résumé.....	153
4.2 Abstract.....	154
4.3 Introduction.....	155
4.4 Methods	155
4.5 Results.....	159
4.6 Discussion.....	166
4.7 Acknowledgment	168
Chapitre 5	169
Article 2	169
Projected Valve Area at Normal Flow Rate Improves the Assessment of Stenosis Severity in Patients With Low-Flow, Low-Gradient Aortic Stenosis	169
The Multicenter TOPAS (Truly Or Pseudo-Severe Aortic Stenosis) Study	169
5.1 Résumé.....	170
5.2 Abstract.....	171
5.3 Introduction.....	172
5.4 Methods	173
5.5 Results.....	179
5.6 Discussion.....	188
Chapitre 6	195
Article 3	195
Impact of Valve Prosthesis-Patient Mismatch on Short-Term Mortality After Aortic Valve Replacement	195
6.1 Résumé.....	196
6.2 Abstract.....	197
6.3 Introduction.....	198
6.4 Methods	198
6.5 Results.....	200

6.6	Discussion.....	204
6.7	Acknowledgments	210
Chapitre 7		211
Discussion et conclusions		211
7.1	Dépendance de la résistance valvulaire vis-à-vis le débit.....	211
7.2	Un nouvel indice pour estimer la sévérité de la SA en présence d'un bas débit	216
7.3	La DPP, un facteur de risque de mortalité opératoire.....	222
Bibliographie		227

Liste des tableaux

<i>Tableau 1.1 – Estimation de la mortalité et de l'AVCI perdu dû à la cardiopathie rhumatismale en 2000, par régions de l'OMS (AVCI = années de vie corrigées de l'incapacité).</i>	14
<i>Tableau 1.2 – Nombre d'hospitalisations et nombre total de morts pour l'année 2002 et mortalité totale mentionnée relié à l'ensemble des maladies valvulaires ainsi qu'à chacune des valves pour l'année 2001 aux États-Unis.</i>	15
<i>Tableau 1.3 – Prévalence échocardiographique d'anomalies calcifiantes de la valve aortique dans deux grandes études.</i>	20
<i>Tableau 1.4 – Recommandations pour le remplacement valvulaire aortique chez les patients avec SA.</i>	38
<i>Tableau 1.5 – Avantages et inconvénients des différents types de substituts valvulaires.</i>	62
<i>Tableau 1.6 – Critères de sévérité de la DPP.</i>	66
<i>Tableau 1.7 – Valeurs de références pour l'aire valvulaire effective de différentes prothèses.</i>	69
<i>Tableau 1.8 – Sensibilité et spécificité de 3 indices utilisés pour détecter la disproportion patient-prothèse.</i>	71
<i>Tableau 2.1 – Facteurs augmentant la consommation et diminuant l'alimentation en oxygène en présence d'une SA.</i>	89
<i>Tableau 2.2 – Classification de la détérioration des fonctions myocardiques.</i>	94
<i>Tableau 2.3 – Critères de sévérité de la SA à débit normal utilisés soit en échocardiographie Doppler, au cathétérisme ou en résonance magnétique.</i> .	102
<i>Tableau 2.4 – Comparaison de l'aire valvulaire effective indexée et du gradient transvalvulaire moyen chez 5 patients hypothétiques ayant la même aire valvulaire effective mais différente surface corporelle.</i>	117
<i>Tableau 2.5 – Résumé des études ayant étudié la dépendance de la résistance valvulaire vis-à-vis du débit.</i>	120
<i>Tableau 2.6 – Sévérité de la SA selon le degré de calcification.</i>	122
<i>Tableau 2.7 – Indications pour le RVA chez les patients avec SA à bas débit basées sur la réponse à l'échocardiographie de stress à la dobutamine.</i>	126
<i>Tableau 2.8 – Critères pour l'évaluation de la présence de réserve contractile à l'échocardiographie de stress à la dobutamine.</i>	131
<i>Tableau 2.9 – Critères de sévérité pour définir les sténoses vraiment sévères (SVS) à l'échocardiographie de stress à la dobutamine.</i>	134
<i>Tableau 2.10 – Indications pour le RVA chez les patients avec SA à bas débit basées sur la réponse à l'échocardiographie de stress à la dobutamine.</i>	137

<i>Table 4.1 – Demographic, Resting, and Exercise or Dobutamine Doppler Echocardiographic Data in Normal Controls, Patients With Aortic Stenosis, and Patients With Different Types of Aortic Valve Substitutes: Pulmonary Autograft, Stented Bioprosthesis, Stentless Bioprosthesis, or Mechanical Prosthesis.</i>	161
<i>Table 4.2 – Theoretical Comparison of Valve Resistance in Six Hypothetical Patients Having the Same Valve Area But Different Body Surface Areas.</i>	167
<i>Table 5.1 – Baseline clinical data in the 46 patients with low-flow AS.</i>	182
<i>Table 5.2 – Operative and pathological data in the 23 patients who underwent AVR.</i>	183
<i>Table 5.3 – Reasons for terminating DSE.</i>	183
<i>Table 5.4 – Doppler echocardiographic indices of stenosis severity.</i>	185
<i>Table 6.1 – Normal Reference Values of Effective Orifice Areas for the Prosthetic Valves.</i>	199
<i>Table 6.2 – Preoperative and Operative Data.</i>	200
<i>Table 6.3 – Predictors of Short-Term Mortality in Univariate and Multivariate Analysis for the Whole Cohort (n = 1266).</i>	201
<i>Table 6.4 – Predictors of Short-Term Mortality in Univariate and Multivariate Analysis for the Subgroup of Patients With Moderate-Severe PPM (n = 474).</i>	203
<i>Table 6.5 – Cause of 58 Short-Term Deaths in Relation to Valve Prosthesis-Patient Mismatch.</i>	204
<i>Tableau 7.1 – Comparaison de la résistance valvulaire chez 4 patients hypothétiques ayant la même sévérité de sténose mais différente surface corporelle.</i>	213

Liste des figures

<i>Figure 1.1 – La « pesée du cœur » (papyrus Hounefér, 19^e dynastie).</i>	1
<i>Figure 1.2 – Page titre de la première édition de De Motu Cordis, publiée à Frankfort en 1628.</i>	2
<i>Figure 1.3 – Coupe schématique frontale du cœur.</i>	3
<i>Figure 1.4 – Coupe schématique transverse du cœur.</i>	4
<i>Figure 1.5 – Schéma de la circulation sanguine corporelle.</i>	5
<i>Figure 1.6 – Le cycle cardiaque : manifestations.</i>	7
<i>Figure 1.7 – Anatomie d'une valve aortique normale.</i>	8
<i>Figure 1.8 – Exemple de la perfection mathématique de la valve aortique.</i>	9
<i>Figure 1.9 – Illustration de Léonard de Vinci (1512-13) des fins détails des valves à 3 feuillets d'un chat.</i>	10
<i>Figure 1.10 – Illustrations de Léonard de Vinci (1512-13) des sinus de Valsalva et des tourbillons créant un effet de succion.</i>	11
<i>Figure 1.11 – Flot sanguin dans la racine aortique d'un sujet en santé.</i>	11
<i>Figure 1.12 – Mortalité dû à la fièvre rhumatismale et à la cardiopathie rhumatismale chez la population Aborigène et non Aborigène de l'Australie, 1979-1996.</i>	13
<i>Figure 1.13 – Taux bruts d'interventions hospitalières pour la valvulotomie, par groupe d'âge et sexe, Canada, 1996-1997.</i>	17
<i>Figure 1.14 – Dessin schématique du cœur pendant la contraction</i>	19
<i>Figure 1.15 – Trois formes de sténose aortique congénitale; unicuspide, bicuspide et quadricuspide.</i>	21
<i>Figure 1.16 – Malformation de la valve aortique (bicuspide) et calcification des 2 feuillets.</i>	22
<i>Figure 1.17 – Valve aortique calcifiée d'origine dégénérative.</i>	25
<i>Figure 1.18 – Schéma des processus potentiellement actifs dans la calcification de la valve aortique.</i>	27
<i>Figure 1.19 – Coupe longitudinale du cœur permettant l'illustration des variables entrant dans le calcul de la loi de Laplace.</i>	28
<i>Figure 1.20 – Physiopathologie des symptômes de la SA.</i>	35
<i>Figure 1.21 – Évolution du taux de survie suite à l'apparition des symptômes de la SA.</i>	36
<i>Figure 1.22 – Première prothèse valvulaire aortique mécanique à balle, Hufnagel.</i>	40
<i>Figure 1.23 – Première prothèse valvulaire mécanique aortique implantée; la valve à bille Harken.</i>	41

<i>Figure 1.24 – Prothèse valvulaire mitrale mécanique originale, Starr-Edwards.</i>	41
<i>Figure 1.25 – Première prothèse valvulaire mitrale implantée; la valve Braunwald.</i>	42
<i>Figure 1.26 – Évolution de la première prothèse valvulaire mécanique disponible; la Starr-Edwards.</i>	42
<i>Figure 1.27 – Différents modèles de prothèses valvulaires mécaniques aortiques à bille.</i>	43
<i>Figure 1.28 – Prothèse valvulaire aortique à 3 feuillets en silicone; Roe.</i>	43
<i>Figure 1.29 – Prothèse valvulaire aortique mécanique, Barnard-Goosens.</i>	44
<i>Figure 1.30 – Première prothèse valvulaire mécanique aortique à disque non inclinable; la Cross-Jones.</i>	44
<i>Figure 1.31 – Différents modèles de prothèses valvulaires mécaniques aortiques à disque non inclinable.</i>	45
<i>Figure 1.32 – Premier prototype de prothèse valvulaire mécanique à disque pivotant; la prothèse Lillehei-Cruz-Kaster.</i>	45
<i>Figure 1.33 – Second modèle de prothèse valvulaire mécanique aortique à disque pivotant; la Wada-Cutter.</i>	46
<i>Figure 1.34 – Troisième modèle de prothèse valvulaire mécanique aortique à disque pivotant; Lillehei-Kaster et son évolution vers l'Omniscience, qui est toujours commercialisée.</i>	46
<i>Figure 1.35 – Différents modèles de prothèses valvulaires mécaniques aortiques à disque pivotant; Björk-Shiley.</i>	47
<i>Figure 1.36 – Prothèse valvulaire mécanique aortique à disque pivotant; Medtronic Hall.</i>	47
<i>Figure 1.37 – Prothèse valvulaire mécanique à « siège de toilette », Van der Spuy.</i>	48
<i>Figure 1.38 – Première prothèse valvulaire mécanique à double ailette; la Gott-Daggett butterfly.</i>	48
<i>Figure 1.39 – Deuxième modèle de prothèse valvulaire mécanique à double ailette; Kalke.</i>	48
<i>Figure 1.40 – Prothèse valvulaire aortique mécanique à 2 disques ou ailettes rotatifs; St. Jude, St. Jude Medical®.</i>	50
<i>Figure 1.41 – Différents designs de prothèses valvulaires mécaniques à ailettes.</i>	51
<i>Figure 1.42 – Modèle hypothétique de prothèse mécanique à 3 feuillets, (sous analyse à Princeton, août 2005) et prototype de prothèse mécanique à 3 feuillets d'une équipe de Tawain.</i>	52
<i>Figure 1.43 – Modèle dessiné à l'ordinateur et photo de la valve ADIAM® en polycarbonateurethane.</i>	52
<i>Figure 1.44 – Première génération de bioprothèses.</i>	55
<i>Figure 1.45 – Quelques prothèses de la deuxième génération de bioprothèses.</i>	57

Figure 1.46 – Quelques prothèses de la troisième génération de bioprothèses.....	58
Figure 1.47 – Méthode de fixation physiologique TM	58
Figure 1.48 – Prothèse valvulaire aortique avec armature d'origine autogénique.....	60
Figure 1.49 – Homogreffe aortique.....	60
Figure 1.50 – La procédure de Ross.....	61
Figure 1.51 – Corrélation entre l'aire valvulaire effective (AVE) indexée et le gradient transvalvulaire moyen au repos.....	66
Figure 1.52 – Corrélation entre le gradient transvalvulaire moyen postopératoire au repos et les paramètres calculés au moment de l'opération.....	68
Figure 1.53 – Exemple de calcul de l'AVE indexée projetée pour une bioprothèse Mosaic 19 mm chez un patient ayant une surface corporelle de 1,80 m ²	70
Figure 1.54 – Équilibre entre les avantages et inconvénients des substituts valvulaires biologiques et mécaniques.....	73
Figure 2.1 – Mécanismes neuro-hormonaux et compensatoires de la défaillance cardiaque.....	79
Figure 2.2 – Relation entre la fraction d'éjection et le stress pariétal systolique maximal pour 2 groupes de patients avec SA.....	82
Figure 2.3 – Corrélation entre le débit sanguin moyen et le stress pariétal systolique maximal du VG chez des patients avec SA.....	83
Figure 2.4 – Distribution transmurale de la réserve coronarienne vasodilatatrice.....	88
Figure 2.5 – Physiopathologie de la défaillance du ventricule gauche en présence de SA.....	90
Figure 2.6 – Relation entre l'aire valvulaire et la réserve coronarienne vasodilatatrice dans les couches du sous-épica et du sous-endocarde.....	92
Figure 2.7 – Réserve coronarienne vasodilatatrice en relation avec le degré de sévérité de la sténose coronarienne.....	97
Figure 2.8 – Progression de l'insuffisance cardiaque à partir de l'hypertension.....	99
Figure 2.9 – Résumé des différents mécanismes affectant le développement de l'insuffisance cardiaque chez les patients hypertendus.....	100
Figure 2.10 – Schéma du flot sanguin à travers une valve aortique rétrécie pour illustrer l'équation de Bernoulli.....	104
Figure 2.11 – Équation de Bernoulli simplifiée pour la mesure du gradient maximal de pression dérivée de l'accélération convective.....	105
Figure 2.12 – Représentation schématique du flot et de la pression sanguine à travers la voie de chasse du VG, la valve aortique et l'aorte ascendante.....	108
Figure 2.13 – Représentation schématique du débit à travers un orifice rigide et plat.....	109
Figure 2.14 – Étapes permettant le calcul de l'AVE par l'équation de continuité.....	114

Figure 2.15 – Algorithme décisionnel du traitement des patients avec SA à bas débit.....	136
Figure 2.16 – Estimations des courbes de survie Kaplan-Meier pour chacun des groupes et traitement.	138
Figure 2.17 – Prothèse aortique à péricarde équin Cribier-Edwards pour implantation percutanée, en position fermée et ouverte.	142
Figure 4.1 – Theoretical relation between RES, valve EOA, and transvalvular flow rate.	158
Figure 4.2 – Changes in EOA (left panel) and valve RES (right panel) as a function of transvalvular flow rate in 2 fixed stenoses (1.00 cm ² , closed circles; 1.50 cm ² , open circles), 2 stented bioprotheses (Mosaic 21, closed triangles; Mosaic 25, open triangles), and 2 mechanical prostheses (St Jude 21, closed squares; St Jude 25, open squares) tested in an in vitro model.	160
Figure 4.3 – Changes in EOA (left panel) and valve RES (right panel) as a function of transvalvular flow rate in normal control subjects (open circles) and in patients with a native aortic stenosis (filled octagons), a stented bioprosthesis (closed inverted triangles), a stentless bioprosthesis (open triangles), a mechanical prosthesis (closed squares), or a pulmonary autograft (open diamond).	162
Figure 4.4 – Individual changes in valve RES as a function of the flow rate increases in patients with a fixed aortic valve stenosis as defined by a percent increase in EOA < 10% (left panel) versus in patients with a flexible stenosis (defined as a change in EOA ≥ 10%) (right panel).	163
Figure 4.5 – Correlation between valve RES, EOA, and transvalvular flow rate.....	165
Figure 5.1 – Photograph of the valve orifice of 2 silicone-made valves recorded by a high-speed video camera at peak systole.....	174
Figure 5.2 – Concept of the EOA _{proj} in 4 different patients (A) and calculation of the projected EOA at a flow rate of 250 mL/s (B) with the use of Equation 3.	178
Figure 5.3 – Distribution of mean gradient (A), EOA (B), and EOA _{proj} (C) in the TS and PS groups for the valves tested in vitro.	180
Figure 5.4 – Comparison of the %CC observed with the use of different criteria to differentiate TS from PS stenosis in the valves tested in vitro.	181
Figure 5.5 – Comparison of the performance of stress mean gradient (MG) (A), stress EOA (B), absolute increase in EOA (Δ EOA) (C), EOA _{proj} (D), indexed EOA _{proj} (E), and indexed EOA _{proj} in the subgroup of patients with a relative increase in mean flow rate (Q_{mean}) ≥ 15% (F) to differentiate TS from PS stenosis in 23 operated patients with low-flow aortic stenosis.....	187
Figure 5.6 – Comparison of the %CC observed with the use of different criteria to differentiate TS from PS aortic stenosis in the 23 operated patients with low-flow AS.	188
Figure 6.1 – Relative risk ratio for short-term mortality according to the presence and severity of valve prosthesis-patient mismatch. Numbers above the bars	

indicate the relative risk ratio for mortality compared with the group with non significant mismatch.202

Figure 6.2 – Relative risk ratio for short-term mortality according to valve prosthesis-patient mismatch and preoperative LV ejection fraction. Numbers above the bars indicate the relative risk ratio for mortality compared with the group with non significant mismatch and normal LV ejection fraction.203

Figure 7.1 – Algorithme décisionnel pour le traitement des patients avec SA à bas débit. 220

Liste des symboles et abréviations

ΔP : gradient de pression

ρ : densité de sang

A_A : aire de l'aorte

ACC : American College of Cardiology

AHA : American Heart Association

ANP : Atrial Natriuretic Peptide

AOA : acide alpha amino-oléique

ARA : antagoniste des récepteurs de l'angiotensine

AS : Aortic Stenosis

AVA : aire valvulaire anatomique

AVCI : années de vie corrigées de l'incapacité

AVE : aire valvulaire effective

AVE_{proj} : aire valvulaire effective projetée

AVG : aire valvulaire géométrique

AVR : Aortic Valve Replacement

BNP : Brain Natriuretic Peptide

CAS : compliance artérielle systémique

C_c : coefficient de contraction

CC : classification correcte

CHF : Congestive Heart Failure

CV: compliance valvulaire

DPP : disproportion patient-prothèse

DSE : Dobutamine Stress Echocardiography

EBCT : Electron-Beam Computed Tomography

EOA : Effective Orifice Area

EOA_{proj} : Projected Effective Orifice Area

ESD : échocardiographie de stress à la dobutamine

FDG : fluorodéoxyglucose

FÉ : fraction d'éjection
HP : Hemodynamic Plus
IECA : Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine
INR : International Normalized Ratio
IRM : imagerie par résonance magnétique
ITV : intégrale temps-vélocité
LDL : Low Density Lipoprotein
LV : left ventricle
MCAS: maladie coronarienne athérosclérotique
MG : mean gradient
NS : non significatif
NYHA : New York Heart Association
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PAC : pontage aorto-coronarien
PAS : pression artérielle systolique
PPM : Patient-Prosthesis Mismatch
PS : Pseudo-Severe
Q : Débit transvalvulaire
RAA : rhumatisme articulaire aigu
RCV : réserve coronarienne vasodilatatrice
RES : résistance valvulaire
RM : régurgitation mitrale
RVA : remplacement valvulaire aortique
SA : sténose aortique
SAA : surface de la section au niveau de l'aorte ascendante
SC : surface corporelle
SJM : St. Jude Medical
SPS : sténose pseudo-sévère
STS : Society of Thoracic Surgeons
SV : stroke volume
SVS : sténose vraiment sévère

SWL : stroke work loss

TEI : Total Ejection Isovolum

TEP : tomographie par émission de positrons

TPG : Transvalvular Pressure Gradient

TS : Truly Severe

UA : Unités Agatston

V₁ : vitesse proximale de la voie de chasse

V₂ : vitesse maximale dans la sténose

VC : Valve Compliance

VÉ : Volume d'éjection

VG : ventricule gauche

Z_{va} : impédance valvulo-artérielle

Chapitre 1

Généralités sur la sténose aortique

Les Égyptiens voyaient en le cœur la source de la vie, le siège de la connaissance, de l'intelligence et de la volonté. Comme il était également le siège de l'âme et de la mémoire de toutes les actions passées, lors de la mort, le cœur faisait l'objet d'une véritable mise en examen par la « *pesée de l'âme* ». Le cœur du défunt était placé sur le plateau d'une grande balance dont le contrepoids, posé sur le second plateau était « *la plume de Maât* », déesse de la vérité et de la justice (cf. figure 1.1).¹

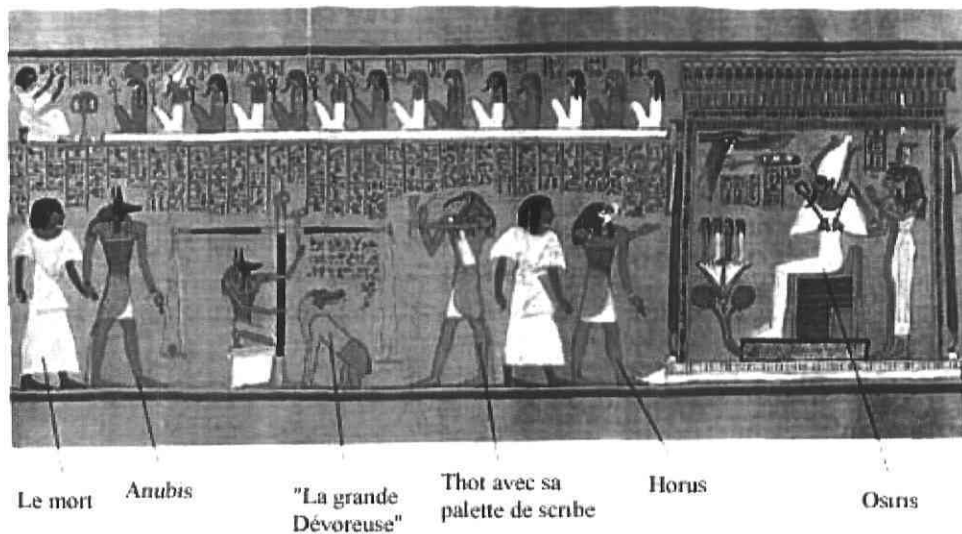


Figure 1.1 – La « *pesée du cœur* » (papyrus Hounefér, 19^e dynastie). La pesée du cœur se déroulait devant un tribunal divin présidé par Osiris, Isis et Nèphthys. Au centre de la salle se trouvait une balance. Sur l'un des plateaux était déposé le cœur du défunt, siège de la mémoire de toutes ses actions passées de sa vie. Sur l'autre, Anubis déposait une plume, symbole de Maât, déesse de la vérité et de la justice. Si le cœur et la plume s'équilibraient, le défunt était appelé « *juste de voix* », et il accédait à la vie éternelle où l'accueillaient tous les vivants « *justifiés* » qui l'avaient précédé sur terre. Si par contre le cœur était trop lourd, « *Ammit la mangeuse* » le dévorait, et le défunt était voué à l'errance éternelle. Sources : ¹ et www.mythegypte.free.fr.

Pour Hippocrate, bien que le cœur soit le siège des passions et des sensations, il était aussi la source de la chaleur innée et servait à véhiculer l'air frais inspiré à travers tout le corps pour le vivifier. Pour Aristote, l'âme avait son siège dans le cœur, lequel est « l'Acropole de l'organisme ». Il représente aussi la genèse de tout mouvement, car c'est dans le cœur que s'unissent l'âme et les substances de la vie. Bien que le cœur soit central, il n'est pas musculaire et seul le ventricule droit est sanguin, le ventricule gauche est dit pneumatique principalement, il aspire l'air qui devient avec la chaleur, esprit vital. Pour ce qui est du sang veineux, il se déplace seul car il est simplement « attiré » par les organes qu'il doit alimenter. Ce n'est qu'avec le médecin romain Galien que le cœur commence à être le siège de la dynamique vitale et que la présence constante du sang dans les artères est démontrée. Le siège de l'âme fut aussi déplacé dans le cerveau. La grande erreur de Galien sera d'inventer de toute pièce une cloison de pores entre les ventricules, où le sang purifié par l'air en provenance des poumons passait du cœur droit au cœur gauche. Cette erreur perdurera pendant quatorze siècles. (www.cardiologie-francophone.com) Même si Léonard de Vinci comprenait parfaitement la fonction des différentes valves cardiaques, la vraie nature du système cardiovasculaire n'a été découverte qu'avec William Harvey en 1628, dans la publication *De Motu Cordis* (cf. figure 1.2). C'est à ce moment que le cœur trouve toute son importance dans le trajet aller et retour du sang. Le cœur devient l'organe central de la circulation.



Figure 1.2 – Page titre de la première édition de *De Motu Cordis*, publiée à Frankfort en 1628. Source : www.rcplondon.ac.uk.

1.1 Le cœur

Le cœur est un muscle qui se contracte sans cesse, dès les premiers mois de notre conception jusqu'à notre mort. Dans une vie entière, il battra environ 4 milliards de fois. Même s'il n'est pas plus gros qu'un poing, le cœur est le muscle le plus fort du corps humain. Il est ainsi le moteur, la pompe, l'organe central d'un système que l'on nomme cardiovasculaire. Ce système est composé de plus de 100 000 kilomètres de vaisseaux et permet les échanges de nutriments, oxygène et déchets métaboliques entre les nombreuses cellules du corps humain.

Organe central, le cœur est situé dans la cavité thoracique entre les deux poumons, dans un espace appelé médiastin. Il est composé de deux parties fonctionnellement et anatomiquement distinctes, le cœur droit et le cœur gauche qui fonctionnent de façon synchrone. Chacune de ces deux parties est elle-même subdivisée en oreillette et ventricule. Les oreillettes sont de petites cavités qui communiquent avec de plus grosses cavités, les ventricules (cf. figure 1.3).

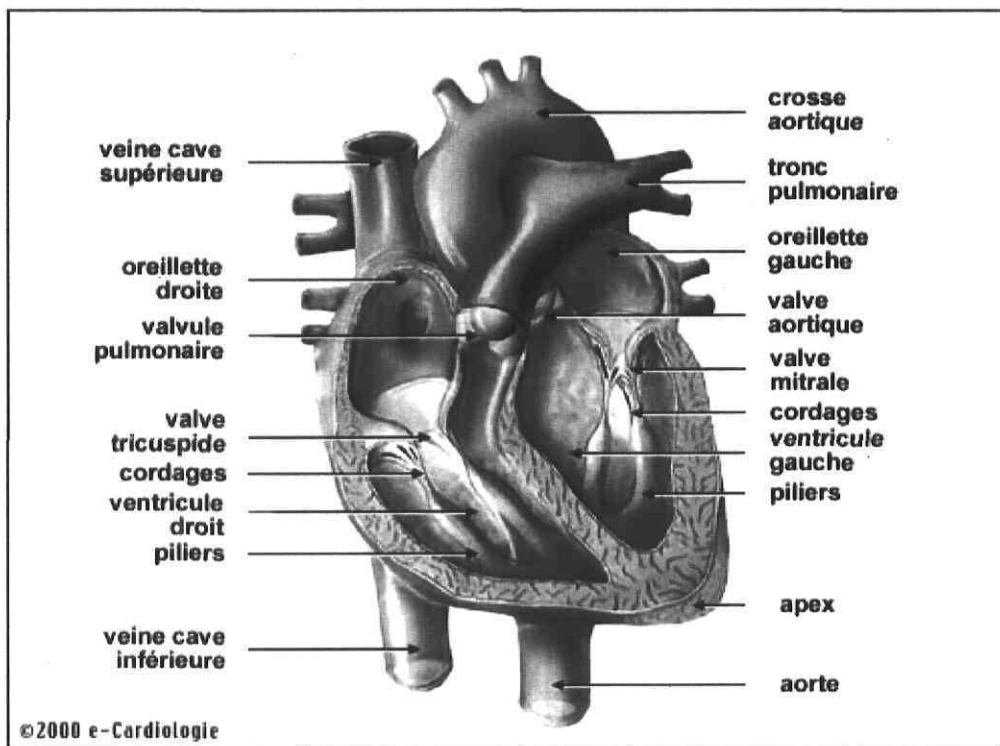


Figure 1.3 – Coupe schématique frontale du cœur. Source : www.e-cardiologie.com.

1.1.1 Les valves cardiaques

Quatre valves cardiaques, telles de petites portes, séparent les quatre cavités du cœur et assurent l'écoulement unidirectionnel du sang (cf. figure 1.3 et 1.4) :

- la tricuspide entre l'oreillette droite et le ventricule droit,
- la pulmonaire entre le ventricule droit et l'artère pulmonaire,
- la mitrale entre l'oreillette gauche et le ventricule gauche,
- la valve aortique entre le ventricule gauche et l'aorte.

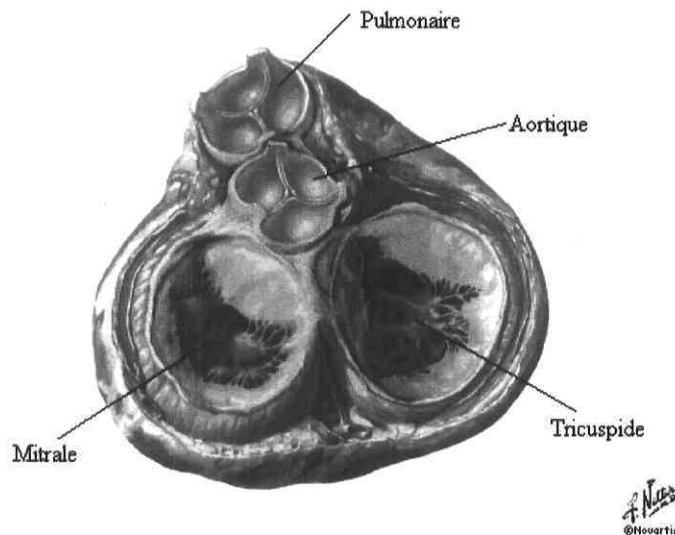


Figure 1.4 – Coupe schématique transverse du cœur. Source : Neter.

Les valves auriculo-ventriculaires, mitrale et tricuspide empêchent le sang de refluer vers les oreillettes lors de la contraction des ventricules tandis que les valves sigmoïdes, aortique et pulmonaire empêchent le reflux du sang de l'aorte et des artères pulmonaires vers les ventricules. Toutes les valves, sauf la mitrale, possèdent à l'état normal trois feuillets. Cette dernière doit justement son nom à cause de sa forme qui ressemble à une mitre d'évêque. Les valves auriculo-ventriculaires ont pour caractéristique d'avoir des cordages fibreux qui sont attachés dans les ventricules, par les muscles papillaires. Ces points d'attache ont pour fonction d'éviter l'éversion des feuillets dans les oreillettes lors de la contraction des ventricules. Lorsqu'elles sont fermées, les feuillets valvulaires de ces valves ressemblent à un parachute, et, les cordages fibreux ressemblent aux cordes qui connectent le parachute au sauteur. Les valves cardiaques peuvent avoir deux anomalies :

- 1) l'obstruction à l'éjection (sténose ou rétrécissement), ou
- 2) la régurgitation (insuffisance), ou la combinaison des deux.

1.1.2 Le cycle cardiaque

Le cycle cardiaque se compose d'une succession de contractions (systoles) et de relaxations (diastoles). À chaque battement, les oreillettes se contractent et poussent le sang dans les ventricules. Ces derniers se contractent à leur tour et propulsent le sang vers tout le corps. Le ventricule droit assure l'irrigation de la circulation pulmonaire (petite circulation) et permet au sang de s'oxygéner tandis que le ventricule gauche propulse le sang oxygéné dans la circulation systémique (grande circulation) (cf. figure 1.5).

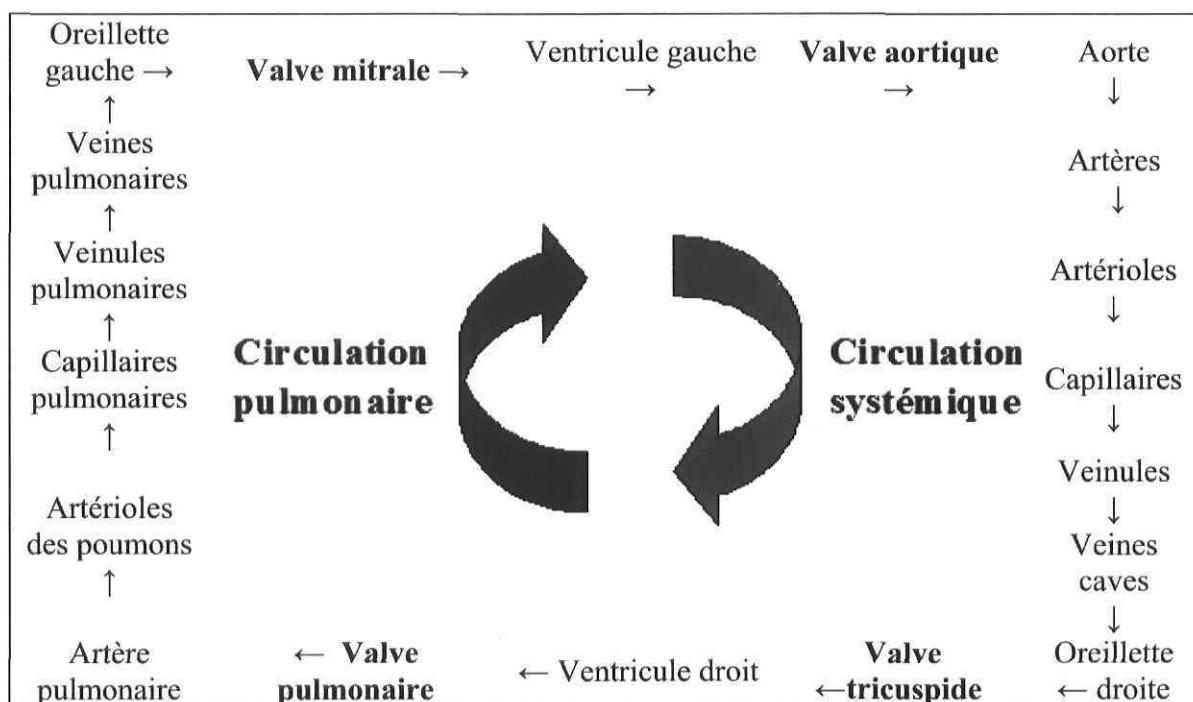


Figure 1.5 – Schéma de la circulation sanguine corporelle.

Le cycle cardiaque débute avec la systole auriculaire, comme le montre la figure 1.6. Le sang est chassé dans les ventricules respectifs avec ouverture des valves mitrale (à gauche) et tricuspide (à droite). Cette contraction des oreillettes (systole auriculaire) dure 1/10 de seconde et est suivi par la contraction des ventricules (systole ventriculaire) qui éjectent

alors le sang dans l'aorte pour le ventricule gauche, et le tronc pulmonaire pour le ventricule droit avec ouverture des valves aortique et pulmonaire et fermeture des valves auriculo-ventriculaires. Ensuite il y a relâchement du cœur avec fermeture des valves sigmoïdes, pour empêcher le sang de refluer dans les ventricules. Vient alors la diastole générale. Ces activités de contractions et relaxations permettent au cœur de se reposer entre chaque contraction puisque lorsque les oreillettes se contractent (systole auriculaire), les ventricules se reposent et vice versa. Cet ensemble d'activité est orchestré par un courant électrique partant d'un point précis du sommet de l'oreillette droite appelé nœud sinusal. L'activité électrique du cœur se mesure par l'électrocardiogramme. La fermeture des valves produit un bruit caractéristique qui s'entend bien à l'auscultation et s'enregistre sur le phonocardiogramme.

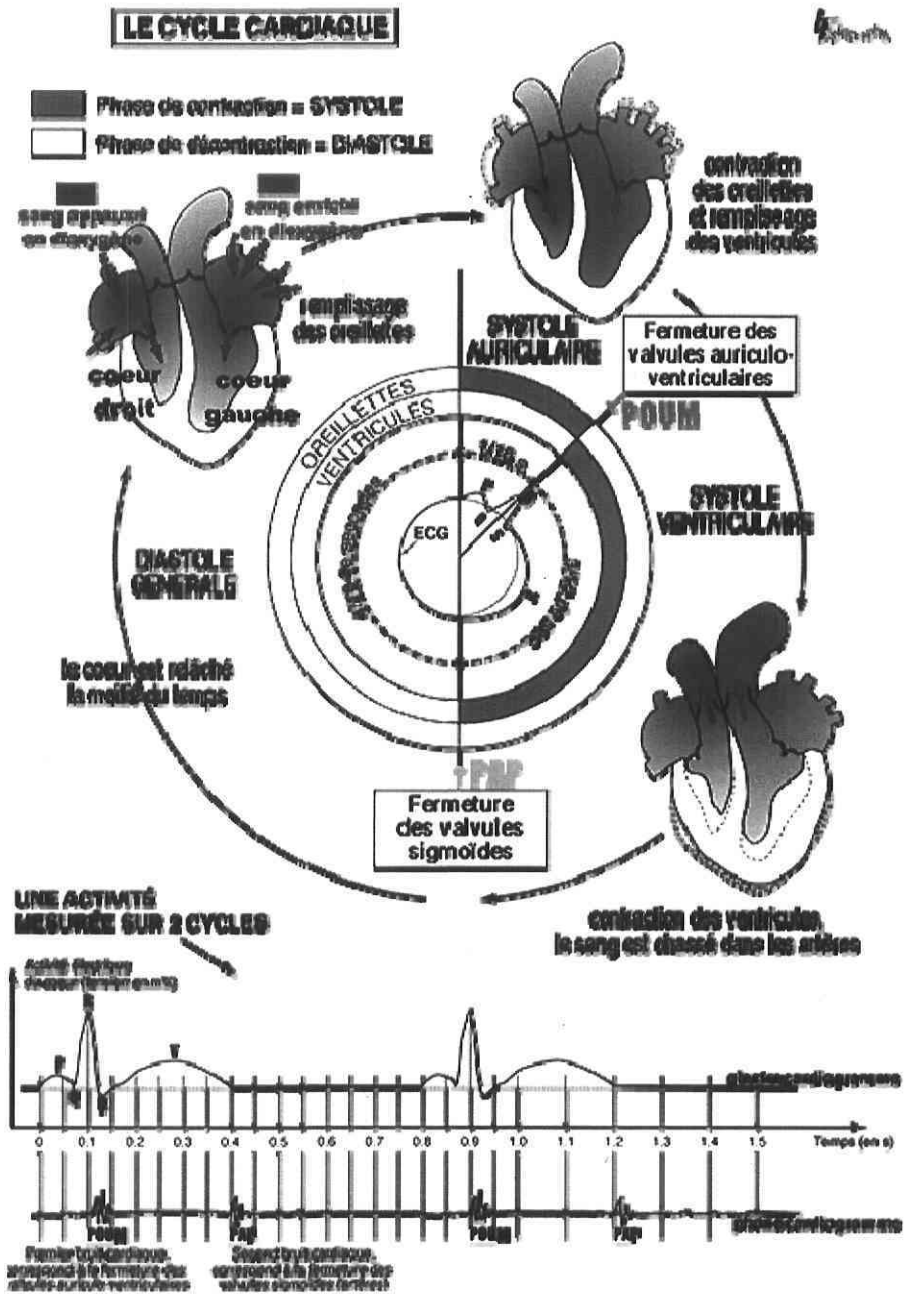


Figure 1.6 – Le cycle cardiaque : manifestations. Événements dans le cœur pendant la phase de contraction, et de décontraction ainsi que l'électrocardiogramme et le phonocardiogramme, mesuré sur deux cycles. Source : http://artic.ac-besancon.fr/svt/env_san/edu_san/cardio/risc/cycoeur.htm.

1.2 La valve aortique normale

La valve aortique normale compte 3 feuillets de dimensions équivalentes voire même symétriques et parfaitement mobiles. Ces feuillets sont comme de petites pochettes de tissu fibreux délicat recouverts d'endothélium et attachés à la média de l'aorte à la manière de demi-lunes. Les feuillets normaux ne sont pas vascularisés et sont composés de 3 couches fines; la *fibrosa*, la *ventricularis*, du côté aortique et ventriculaire respectivement, et au milieu la *spongiosa*. Les composants essentiels de ces 3 couches, incluant les fibres élastiques et de collagène, les fibroblastes, le tissu conjonctif, travaillent ensemble pour fournir force et flexibilité pour des décennies de mouvements répétés.^{2;3} Chaque feuillet est attaché le long de son bord convexe et ils se rencontrent en 3 commissures espacées le long de la circonférence de la racine aortique : la crête supra-aortique. Cette crête marque la fin de la pochette de tissu conjonctif. Lorsque les feuillets sont ouverts, ils offrent une surface valvulaire aortique d'environ 3 à 4 cm². La fermeture de la valve survient lorsque la pression dans l'aorte dépasse la pression dans le ventricule gauche. Les trois feuillets s'apposent parfaitement, des commissures jusqu'au centre de la valve : le « nodule d'Arantius ». Les feuillets doivent leurs noms d'après leurs localisations par rapport aux ostium des coronaires (feuillet coronarien gauche, droit et le non-coronarien) (cf. figure 1.7).

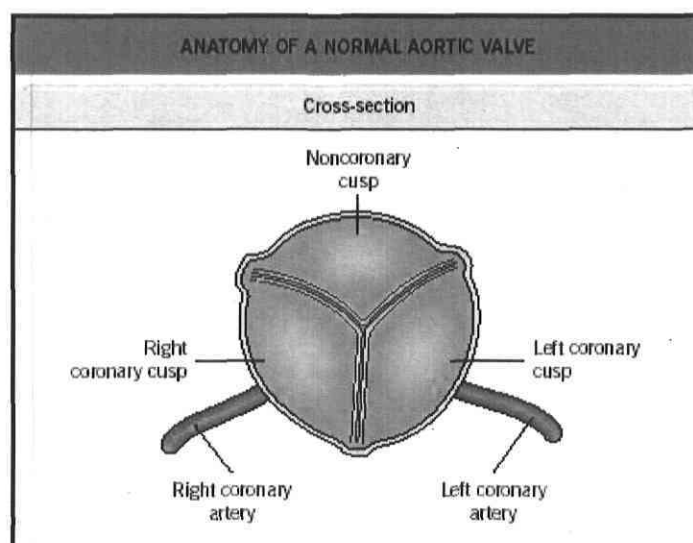


Figure 1.7 – Anatomie d'une valve aortique normale. Les 3 feuillets sont nommés selon leur relation avec l'ostium des coronaires; les feuillets adjacents sont séparés par une des 3 commissures. Source : ⁴.

Il est important de souligner que ce système de 3 feuillets est le seul physiologiquement et mathématiquement parfait. Comme la valve aortique est située à l'entrée d'un tube circulaire, l'aorte, son ouverture doit produire un cercle pour permettre au sang de s'écouler efficacement et doucement. C'est justement ce que permet la valve aortique normale, avec ses 3 feuillets. Qu'elle soit ouverte ou fermée, la longueur totale du bord libre des 3 feuillets valvulaire demeure 6 fois la longueur du rayon ($6R$), ce qui est équivalent à la circonférence de la valve ($2\pi R$) (cf. figure 1.8). Il n'y a donc jamais d'excès de tissu valvulaire.⁵ Ce système est tellement « parfait » que selon Thubrikar, aucune conception humaine ne subit et ne résiste aussi bien aux énormes changements de pression et de flexion que la valve aortique.⁵

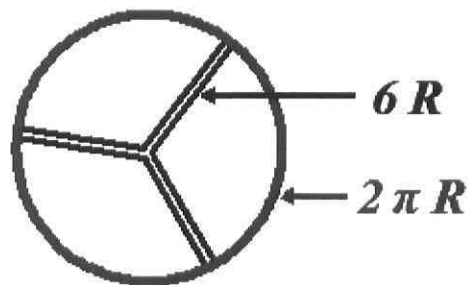


Figure 1.8 – Exemple de la perfection mathématique de la valve aortique. La longueur totale du rebord libre des 3 feuillets aortiques ($6R$) est pratiquement équivalente à la circonférence d'un cercle ($2\pi R$). Inspiré de Thubrikar.⁵

Léonard de Vinci était fasciné par le travail du cœur et selon lui, les valves aortique et pulmonaire étaient vues comme un parfait exemple de la nécessité mathématique dans le travail de la nature. Deux feuillets n'auraient pas procurés assez d'espace d'ouverture pour le flot sanguin tandis que la présence de 4 feuillets aurait été trop fragile à la fermeture. Trois feuillets était la solution optimale, et c'est ce que la nature avait fourni (cf. figure 1.9 et 1.10).^{6;7}



Figure 1.9 – Illustration de Léonard de Vinci (1512-13) des fins détails des valves à 3 feuillets d'un chat. Source : ⁶.

Au-dessus de chaque sigmoïde aortique existe une petite dilatation de la paroi aortique, les sinus de Valsalva, qui en éloignant l'entrée des artères coronaires, empêchent un effet de succion sur les feuillets. Encore une fois, Léonard de Vinci avait démontré la présence de tourbillons (cf. figure 1.10) dans ces sinus.⁶ Avec la compliance de la racine aortique, ils contribueraient à la cinétique de fermeture de la valve aortique.^{8;9}

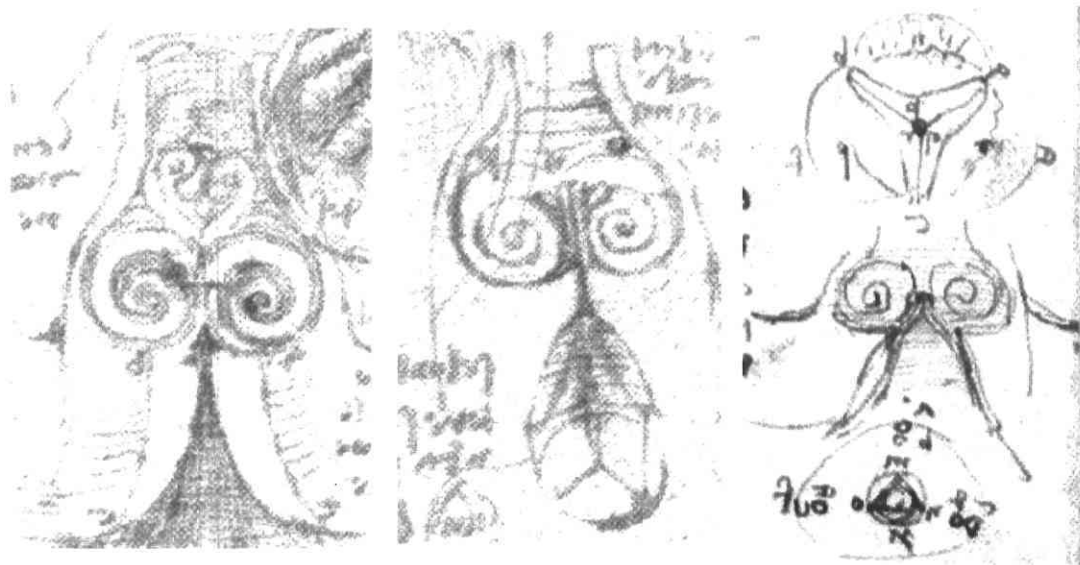


Figure 1.10 – Illustrations de Léonard de Vinci (1512-13) des sinus de Valsalva et des tourbillons créant un effet de suction. Source : ¹⁰.

Une récente publication démontre encore une fois tout le génie de Léonard de Vinci. En effet, la figure 1.11 démontre bien comment le flot sanguin, étudié par résonance magnétique nucléaire par contraste en phase, évolue dans la racine aortique d'un sujet en santé.¹¹ La similitude avec les dessins de Léonard de Vinci est frappante (cf. figure 1.10).

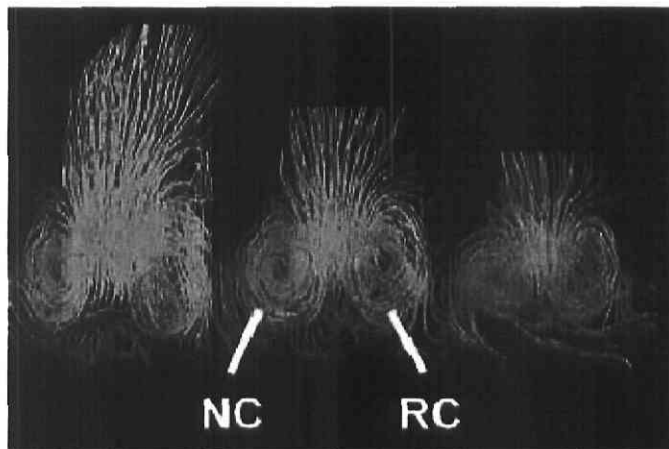


Figure 1.11 – Flot sanguin dans la racine aortique d'un sujet en santé. Images de résonance magnétique nucléaire par contraste en phase démontrant bien la présence de tourbillons dans les sinus de Valsalva. RC signifie sinus coronaire droit et NC, sinus non coronarien. Source : ¹¹.

1.3 Prévalence des maladies valvulaires

Les maladies cardiovasculaires sont de nos jours la cause première de décès au niveau mondial et sont responsables du tiers des décès globalement, c'est-à-dire environ 16,6 millions de personnes en 2001. Avec un monde en constante évolution, les maladies cardiovasculaires ne sont plus seulement le problème des hommes travaillant trop, avec un surplus de poids dans les pays développés. Aujourd'hui, les femmes et les enfants sont à risques aussi. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé, déjà 80% de tous les décès cardiovasculaires arrivent dans les régions les plus pauvres et cette proportion tend à s'élever avec le temps. En 2010, les maladies cardiovasculaires seront la cause principale de mortalité dans les pays en voie de développement.

(www.who.int/cardiovascular_diseases/en/cvd_atlas_flyer.pdf)

(www.who.int/dietphysicalactivity/media/en/gsfscvd.pdf)

En plus de cette augmentation du nombre de décès d'origine cardiovasculaire, les pays pauvres et sous développés, voient leur nombre de personnes affectées par les maladies rhumatismales demeuré très élevé, voire même endémique. En effet, dans ces pays en voie de développement il y a 15 à 20 millions de nouveaux cas de fièvre rhumatismale à chaque année, ce qui place les cardiopathies rhumatismales au premier rang des maladies cardiovasculaires acquises dans ces pays. Par ailleurs, bien que la prévalence de cette infection ait grandement diminué dans les pays développés, une résurgence a été récemment documentée.¹²⁻¹⁴

Les maladies rhumatismales appelées plus souvent rhumatisme articulaire aigu (RAA) ont tous comme point de départ une infection pharyngée par le streptocoque bêta-hémolytique du groupe A. Cette infection non suppurée provoque de la fièvre et si non traitée, elle entraîne une réaction immunitaire retardée qui se révèle par plusieurs complications et manifestations inflammatoires touchant essentiellement le cœur, les articulations, le système nerveux central et la peau. La variabilité de réponses inflammatoires est augmentée par la susceptibilité génétique de la personne infectée.¹⁴ Au niveau du cœur, ce sont souvent les valves cardiaques qui sont endommagées. La valve mitrale serait la plus

touchée, viendrait ensuite la valve aortique, rarement la tricuspide, et de façon exceptionnelle la pulmonaire.

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estimait en 2002 que douze millions de personnes étaient affectées de RAA et de cardiopathies rhumatismales dans le monde, et parmi lesquels 3 millions étaient insuffisants cardiaques qui nécessitaient des hospitalisations répétées. Une forte proportion, selon certaines sources un million, (Communiqué de presse OMS/73, 3 décembre 1999) nécessiteront une chirurgie cardiaque d'ici 5 à 10 ans, souvent malheureusement inabordable pour eux. Le taux de mortalité varie selon le niveau socio-économique du pays mais au niveau mondial le nombre estimé de mortalité pour les cardiopathies rhumatismales pour l'année 2000 était 332 000 personnes (cf. tableau 1.1). Ce sont les enfants et les adolescents qui sont les plus touchés. Plus de 1% de tous les enfants d'âge scolaire en Afrique, Asie, de la région Est de la Méditerranée ainsi que de l'Amérique Latine montrent des signes de la maladie. La pauvreté et ses conditions associées comme la malnutrition, la surpopulation, le manque de soins de santé ainsi que de mauvaises conditions sanitaires sont responsables de cette situation. Le meilleur exemple est celui de l'Australie où le taux de mortalité dû à la cardiopathie rhumatismale est de 94% chez les Aborigènes comparativement à 6% pour le reste de la population (cf. figure 1.12).

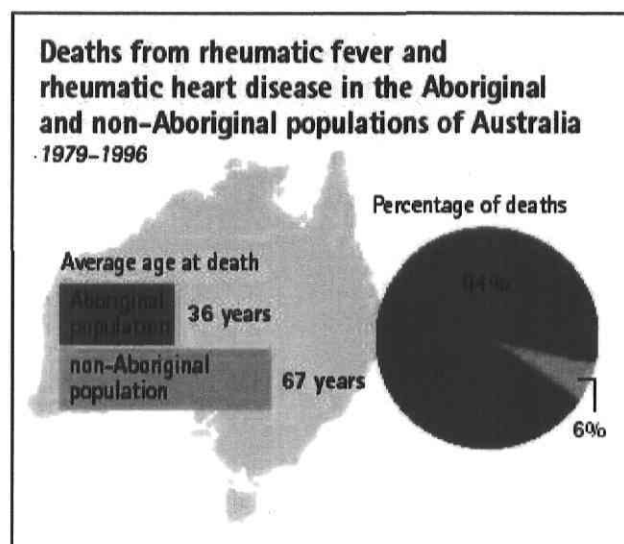


Figure 1.12 – Mortalité dû à la fièvre rhumatismale et à la cardiopathie rhumatismale chez la population Aborigène et non Aborigène de l'Australie, 1979-1996. Source : www.who.int/cardiovascular_diseases/en/cvd_atlas_02_rheumaticHD.pdf.

De plus, à cause de son statut de maladie de « pauvre », le RAA ne retient guère l'attention. Il faudrait une injection mensuelle de pénicilline pendant 5 ans pour prévenir ce fléau. Le RAA et sa complication cardiaque, la cardiopathie rhumatismale, serait de toutes les affections cardiovasculaires, celle qui serait la plus facile à éliminer.

Régions OMS	Mortalité		AVCI perdues	
	N (× 10 ³)	Taux (par 100 000 habitants)	N (× 10 ⁶)	Taux (par 100 000 habitants)
Afrique	29	4,5	0,77	119,8
Les Amériques	15	1,8	0,24	27,4
Méditerranée Est	21	4,4	0,59	121,6
Europe	38	4,3	0,49	56,1
Asie du Sud-Est	117	7,6	2,66	173,4
Pacifique Ouest	115	6,8	1,78	105,4
Le Monde	332	5,5	6,63	109,6

Tableau 1.1 – Estimation de la mortalité et de l'AVCI perdu dû à la cardiopathie rhumatismale en 2000, par régions de l'OMS (AVCI = années de vie corrigées de l'incapacité).

Source : www.who.int/cardiovascular_diseases/resources/en/cvd_tr923.pdf.

Même si les chiffres des taux de mortalité sont frappants, la maladie ne tue pas toujours. Pour voir son impact, l'OMS utilise des estimations de la charge de morbidité indiquées en années de vie corrigées de l'incapacité nommé AVCI (en anglais; DALYs). Cet AVCI représente la somme actualisée et corrigée de l'âge, des années de vie perdues par suite d'un décès prématuré et des années vécues avec une incapacité de gravité déterminée. (Bulletin de l'OMS, Recueil d'articles N° 1, 1999) Pour l'année 2000, une estimation de 6,6 millions d'AVCI ont été perdues dans le monde entier à cause de la cardiopathie rhumatismale (cf. tableau 1.1). La prévention du RAA et des cardiopathies rhumatismales dans les pays en voie de développement passe inéluctablement par la prévention primaire du RAA avec un traitement approprié des pharyngites ainsi que l'amélioration des conditions socio-économiques.

Dans les pays industrialisés, il y a eu une nette décroissance de RAA grâce à l'apparition des antibiotiques. Aux États-Unis, en 1950, 15 000 personnes sont mortes de cardiopathies rhumatismales comparativement à 3 500 de nos jours. Malgré cette diminution de l'incidence de cardiopathies rhumatismales, la prévalence des maladies valvulaires d'origine dégénérative augmente avec le vieillissement de la population. L'épidémiologie des maladies valvulaires est un problème majeur qui s'accroît. Bien que le taux d'hospitalisation pour toutes causes ait diminué de 20% dans l'état de New York entre les années 1983 et 2000, l'incidence d'hospitalisations reliées à des maladies valvulaires a augmenté d'environ 3 fois pendant la même période. Même si cette augmentation est probablement le reflet de meilleurs outils diagnostiques, le vieillissement de la population explique aussi l'émergence de ce problème. De plus, malgré de grandes améliorations dans la technologie médicale (diagnostic et techniques chirurgicales), le nombre total de morts par maladies valvulaires a plus que doublé pendant cette même période.¹⁵

Selon l'American Heart Association (AHA), les maladies valvulaires ont causé en 2002 aux États-Unis seulement, la mort de 19 737 personnes et occasionnés l'hospitalisation de 98 000 autres (cf. tableau 1.2). La valve la plus touchée était la valve aortique, suivait la valve mitrale, la valve pulmonaire et finalement la valve tricuspide.¹⁶

Valves	Maladies valvulaires	Aortique	Mitrale	Pulmonaire	Tricuspide
Hospitalisations	98 000	56 000	39 000	-	-
Mortalité	19 737	12 380 (81,1 %)	2 865 (18,8 %)	12 (0,08 %)	3 (0,02%)
Mortalité totale mentionnée	42 060	26 200	7 000	34	46

Tableau 1.2 – Nombre d'hospitalisations et nombre total de morts pour l'année 2002 et mortalité totale mentionnée relié à l'ensemble des maladies valvulaires ainsi qu'à chacune des valves pour l'année 2001 aux États-Unis. Les chiffres de mortalité totale mentionnée représentent le nombre total de fois que la valve indiquée était listée sur le certificat de décès. Source : ¹⁶.

Le nombre de chirurgies valvulaires en 2002 aux États-Unis est estimé à 93 000 procédures. La valve aortique sténosante est celle qui est la plus remplacée et la chirurgie de remplacement valvulaire est aussi la plus fréquente après la revascularisation coronarienne.¹⁷ Bien que les chirurgies de revascularisation coronarienne (pontages aorto-coronariens) soient de 5 à 10 fois plus fréquentes, 515 000 procédures pour l'année 2002, le changement de valves demeure la chirurgie la plus coûteuse avec une charge moyenne respective de 85 187\$ comparativement à 60 853\$ pour les pontages.¹⁶ De plus, il est important de noter ici que ces statistiques n'incluent pas le traitement non chirurgical comme la dilatation valvulaire par ballon. En somme, globalement aux États-Unis, le taux de remplacements valvulaires serait entre 8 et 20 valves par 100 000 individus.¹⁸

Au Canada on peut penser que les données sont similaires vu le niveau socio-économique global comparable à celui des États-Unis. Selon le cinquième rapport du système canadien de surveillance des maladies cardiovasculaires, la prévalence de procédures valvulaires (réparation ou remplacement d'une valve cardiaque défectueuse) augmente à l'âge de 55, puis diminue à partir de 85 ans. Comme le montre la figure 1.13, les hommes seraient plus touchés avec un taux par 100 000 habitants de 112 comparativement à 70 pour les femmes dans la tranche d'âge de 65 à 74 ans. En Europe, la situation est similaire. Les maladies valvulaires sont généralement d'origine dégénérative et c'est le rétrécissement de la valve aortique qui est le plus fréquent.¹⁹

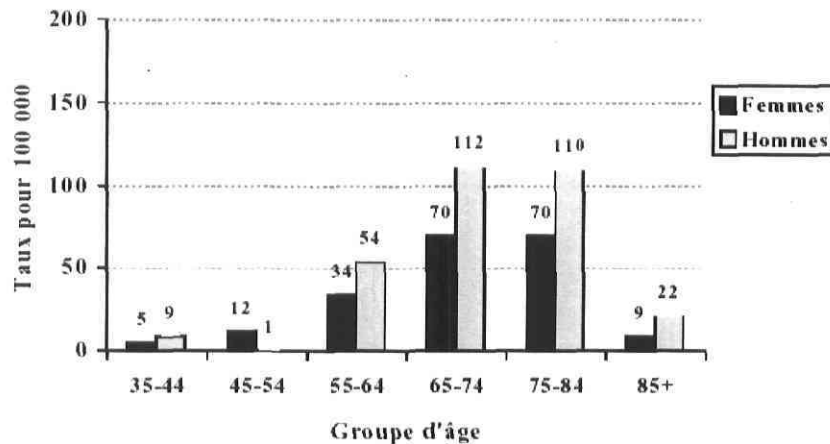


Figure 1.13 – Taux bruts d'interventions hospitalières pour la valvulotomie, par groupe d'âge et sexe, Canada, 1996-1997. Source : cinquième rapport du système canadien de surveillance des maladies cardiovasculaires.

L'importance des maladies valvulaires change dans le temps et selon les pays mais l'incidence des maladies valvulaires congénitales demeure stable. Si elle augmente c'est probablement parce que le diagnostic et le traitement se sont améliorés depuis la dernière décennie. Selon une étude récente le taux de valves bicuspide à la naissance est de 1% et sa transmission est entièrement génétique. Cette malformation de la valve aortique en fait aussi l'anomalie cardiovasculaire congénitale la plus fréquente.^{16;20} De plus, comme ces malformations congénitales n'ont pas d'impact sur la capacité de reproduction, selon certains auteurs,¹³ la prévalence de ces malformations augmente en même temps que la population s'accroît.

En résumé, les maladies valvulaires occupent une grande importance au niveau mondial. Au niveau des pays plus développés, même si le taux de RAA a grandement diminué depuis 50 ans, il y a une augmentation de la maladie dégénérative, en raison du vieillissement de la population. En 1997, Stewart et ses collègues rapportaient que 2% des patients âgés de plus de 65 ans avaient des signes de sténose aortique à l'échocardiographie tandis que chez les gens âgés de plus de 85 ans, le taux était de 4%. Ces lésions valvulaires sont devenues un des problèmes principaux de la cardiologie gériatrique²¹ et comptent parmi les causes les plus importantes d'insuffisance cardiaque et de mort subite.¹³

Par ailleurs, comme le soulignait l'Organisation mondiale de la Santé, de nos jours, les maladies cardiovasculaires n'ont plus de frontière géographique et socio-économique. La population est moins active, fume, ne mange pas santé, et de ce fait, vers 2010, les maladies cardiovasculaires seront la cause principale de mortalité dans les pays en voie de développement. (www.who.int/dietphysicalactivity/media/en/gsfscvd.pdf) Comme les maladies valvulaires, et principalement la sténose aortique calcifiante, partage les mêmes facteurs de risques que la maladie coronarienne, cette dernière devrait donc voir sa prévalence augmenter.²²⁻³⁰

1.4 Étiologies de la sténose aortique

La **sclérose aortique** se définit par des zones ponctuelles d'épaississement sur le côté aortique des feuillets valvulaires qui ne causent pas d'obstruction de l'orifice valvulaire. C'est la phase initiale d'un processus conduisant à la sténose aortique. Même en absence de symptômes, la présence de sclérose aortique à l'échocardiographie augmente de 50% le risque d'infarctus du myocarde et de mort cardiovasculaire.³¹ Ceci est probablement lié au fait que la sclérose aortique est un marqueur de maladie athérosclérotique, laquelle touche aussi les artères coronaires.³²⁻³⁴ Pour Carabello, la sclérose aortique serait « une fenêtre » sur les artères coronaires, c'est-à-dire un marqueur potentiel de la maladie coronarienne.³⁵ Près de la moitié (48%) des gens de 84 ans et plus ont des signes de sclérose aortique.^{29;36}

La **sténose aortique** (SA) ou plus rarement appelé **rétrécissement aortique** se définit comme l'obstruction ou la diminution de l'ouverture des feuillets valvulaires aortique pendant la systole (cf. figure 1.14). Ceci entraîne éventuellement une réduction de la surface valvulaire. Bien que connu anatomiquement depuis 1647, ce n'est qu'en 1904, grâce aux travaux de Mönckeberg, que la première description anatomique et clinique du rétrécissement aortique a été faite.³⁷

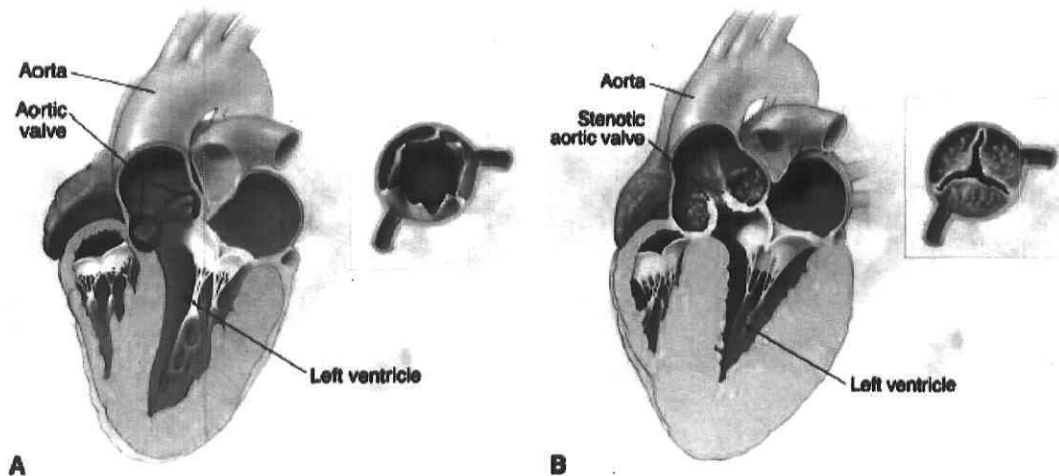


Figure 1.14 – Dessin schématique du cœur pendant la contraction (systole). A- Chez un individu normal, le ventricule gauche se contracte et ouvre complètement les feuillets de la valve aortique, permettant au sang de circuler librement du ventricule gauche à l'aorte. B- Chez le patient avec SA, la valve aortique ne s'ouvre pas totalement. Cela cause une obstruction à l'éjection du sang du ventricule gauche à l'aorte, résultant en une hypertrophie compensatoire du ventricule gauche. Source : ³⁸.

Les principales causes de SA sont 1) la **malformation congénitale**, 2) le **rhumatisme articulaire** et 3) la **sténose dégénérative** qui est en fait maintenant plutôt considérée comme une **maladie active calcifiante liée à l'athérosclérose**. D'autres conditions beaucoup plus rares comme l'hypercholestérolémie homozygote de type II, le lupus érythémateux, l'insuffisance rénale et la maladie de Paget sont aussi associées à la SA. La sclérose et la sténose aortique d'origine dégénérative font parti d'un continuum de la même maladie; de la valve avec des parties légèrement épaissies à l'obstruction sévère.³⁹ La frontière arbitraire entre la sclérose et la SA est déterminée par la vitesse du jet à travers la valve aortique. On considère qu'une SA est présente lorsque la vitesse transvalvulaire est $\geq 2,5$ m/s.⁴⁰ Dans l'étude « Cardiovascular Health Study » comptant environ 6 000 adultes âgés de plus de 65 ans, le taux de sclérose aortique était de 26%.²⁹ Dans une autre étude; « Helsinki Ageing Study », les taux de sclérose aortique (40%) et de sténoses (SA critique chez 2,2%) étaient plus élevés, mais les définitions étaient différentes.³⁶ Le tableau 1.3 démontre bien l'augmentation du taux de sclérose et de sténose avec l'âge dans les 2 populations.

Cardiovascular Health Study (n = 5201) ⁴¹			
Groupe d'âge (années)	Valve aortique normale (%)	Sclérose aortique (%)	Sténose aortique (%)
Tous les sujets	72	26	2,0
65-74	78	20	1.3
75-84	62	35	2,4
> 84	48	48	4,0
Helena Aging Study (n = 621) ⁴²			
Groupe d'âge (années)	Valve aortique normale (%)	Légère calcification (%)	Calcification sévère (%)
Tous les sujets	47	40	13
55-71	72	21	7
75-76	52	39	9
80-81	45	38	17
85-86	25	56	19

Tableau 1.3 – Prévalence échocardiographique d'anomalies calcifiantes de la valve aortique dans deux grandes études (pourcentage de patients dans chaque groupe d'âge). Inspiré de :⁴¹

Bien que la sclérose et la sténose fassent partie d'un continuum, la relation entre les deux n'est pas linéaire. Il y a une augmentation dramatique de la prévalence chez les hommes et les femmes âgés respectivement de 65 et 75 ans.⁴²

1.4.1 La malformation congénitale

Trois variétés anatomiques de malformations congénitales peuvent causer une SA : 1) valvulaire, 2) sous-valvulaire et 3) supra-valvulaire. Les deux dernières malformations étant beaucoup plus rares.

La valve malformée peut avoir seulement 2 feuillets (bicuspide; 80% des cas) voire même un seul feuillet (unicuspide) et à l'opposé avoir un feuillet supplémentaire (quadricuspide), comme le montre la figure 1.15.

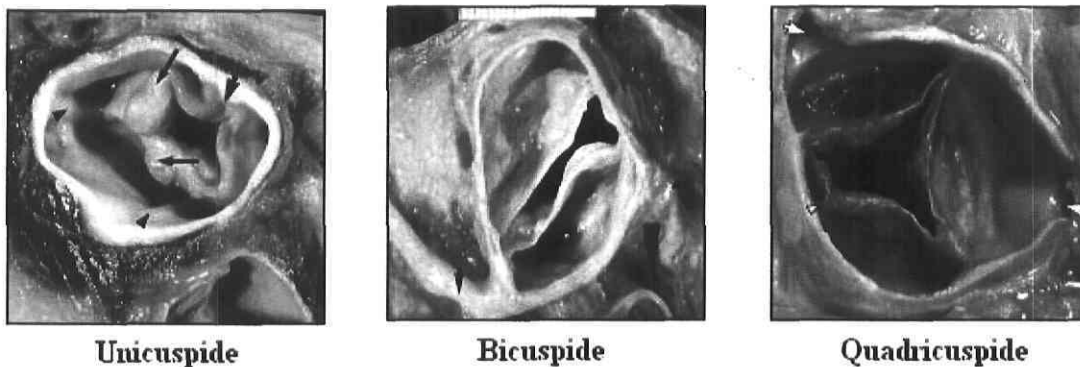


Figure 1.15 – Trois formes de sténose aortique congénitale; unicuspide, bicuspide et quadricuspide. Source : www.images.MD.

Les 2 feuillets de la valve bicuspide sont approximativement de la même taille. Dans deux tiers des cas, il y a une crête fibreuse (raphé) sur un des feuillets. Cette crête marque l'endroit où la commissure aurait dû se former. Dans certains cas l'arête peut donner l'impression que la valve avait 3 feuillets et que 2 ont fusionnés. La prévalence de valve bicuspide dans la population générale serait de 0,5% avec une prédominance de 3 à 4 fois plus élevée chez les hommes, selon une récente étude échocardiographique chez des enfants de 10 ans, apparemment en santé.⁴³ Une récente revue de la littérature estime plutôt que la valve bicuspide affecte 1 à 2% de la population.⁷

Des changements histologiques dans les parois de l'aorte sont également présents chez les porteurs de valves bicuspides comme de la nécrose et apoptose, localisées dans la média, perte de fibres élastiques, changement de l'orientation des cellules musculaires. Ces anomalies intrinsèques de l'aorte proximale seraient responsables de la plus forte

proportion de dilatations et d'anévrismes et même de coarctations de l'aorte observés dans cette population.^{7;44} Cette dilatation aurait pour conséquence d'augmenter le risque de dissection de l'aorte de 5 à 9 fois, comparativement au risque de la population générale.^{2;4} En somme, ces modifications histologiques et cliniques suggèrent que la présence d'une valve bicuspide est en fait une manifestation d'un trouble généralisé du tissu conjonctif.⁴⁵ D'après certaines études, l'anomalie serait hautement génétique²⁰ et il y aurait des familles qui transmettraient une valve bicuspide de façon autosomale dominante.⁴⁶ Selon la sévérité de la malformation, le diagnostic et le traitement approprié peut se faire à différents âges (15 à 65 ans pour les valves bicuspidés et unicuspidés). La plupart des patients avec une valve bicuspide développeront des changements similaires à ceux observés dans la SA d'origine sénile, mais à un plus jeune âge (cf. figure 1.16).



Figure 1.16 – Malformation de la valve aortique (bicuspide) et calcification des 2 feuillets. À noter la présence d'une crête (raphé) sur le feuillet antérieur. Source : www.images.MD.

1.4.2 Le rhumatisme articulaire

Même si dans les pays industrialisés la fièvre rhumatismale et sa conséquence sur l'inflammation et le rhumatisme des valves ont grandement diminué, cette maladie demeure la cause principale de dysfonction des valves explantées en chirurgie dans les pays en voie de développement. Maladie inflammatoire, la fièvre rhumatismale s'attaque au tissu conjonctif de plusieurs parties du corps. La pathogenèse serait reliée à une réponse immunitaire exagérée due à la présence des antigènes du streptocoque. Ces antigènes ne sont pas encore connus mais l'hypothèse est que certaines glycoprotéines de la capsule de la bactérie ressembleraient aux glycoprotéines valvulaires. D'autres protéines intégrantes de la structure des valves cardiaques, la myosine ainsi que la laminine, pourraient aussi être responsable de la destruction valvulaire par des attaques du système immunitaire car elles partagent des déterminants antigéniques avec le facteur le plus virulent du streptocoque du groupe A : la protéine « M ». En d'autres termes, la laminine et la myosine seraient attaquées en même temps que la protéine « M » lors de la réaction de défense immunitaire. Une altération de l'endothélium de la valve cardiaque entraînerait une cascade d'événements de destruction valvulaire.⁴⁷ En somme, la réponse inflammatoire et/ou auto-immunitaire vis-à-vis le streptocoque bêta-hémolytique entraîne un épaississement des feuillets et la formation de végétations le long des commissures.

La présentation classique de la SA d'origine rhumatismale est une valve qui a ses 3 commissures fusionnées, avec de petites végétations et de la fibrose. Avec la progression de la maladie, les feuillets s'épaississent, se rétractent et les commissures s'épaississent et se calcifient. L'ouverture de la valve se limite alors souvent à un simple triangle au centre des 3 feuillets. Bien que les feuillets se calcifient, le taux de calcification est moindre que celui observé dans les valves bicuspidés. La différence avec la SA d'origine dégénérative est que la calcification se fait plutôt, chez cette dernière, au centre du feuillet et les commissures ne sont en général pas touchées. Comme la valve mitrale est principalement affectée en premier, une lésion de la valve aortique est souvent accompagnée d'anomalies de la valve mitrale. La présence d'une valve mitrale malade confirme donc l'étiologie de la maladie lorsque des doutes persistent.

Au microscope, les végétations sont constituées de thrombus de fibrine et de plaquettes situés aux endroits où l'endothélium est érodé, le plus souvent le long des commissures. Il y a présence de néovascularisation dans les feuillets qui sont normalement dépourvus de vaisseaux. Une étude récente supporte même le concept que la calcification rhumatismale est un processus régulé et stimulé par l'inflammation ainsi que l'expression et la différenciation d'ostéoblastes.⁴⁸ Les valves du côté gauche sont les plus touchées, voire presque exclusivement. Les valves sténosantes ont plus de fibrose, de calcification et de fusions des commissures que les valves qui sont régurgitantes.² Les raisons pour lesquelles certains individus vont développer ou non une fièvre rhumatismale suite à l'infection par le streptocoque demeurent inconnues. Cependant la réponse se trouve probablement dans les gènes qui contrôlent la réponse immunitaire.

1.4.3 La dégénérescence sénile ou maladie active calcifiante

Dans une vie humaine le cœur battra environ 4 milliards de fois, avec une moyenne quotidienne de 103 000 battements. Toutes les valves vont donc s'ouvrir et se fermer autant de fois. Les changements de la structure normale de la valve aortique avec le vieillissement porte le nom en anglais de « *wear and tear* », ce qui signifie « user et déchirer ». Grossièrement, les feuillets s'épaississent et deviennent opaques et finalement, des nodules de calcium apparaissent. Ces nodules de calcium sont présents au centre des feuillets, plus précisément dans la *fibrosa* (côté aortique) des feuillets et la valve ne présente pas de fusion des commissures (cf. figure 1.17). Avec le temps, lorsque la sténose est très sévère, tout l'appareil valvulaire peut être transformé en un bloc de calcium quasi immobile. De plus, ce dépôt de calcium est friable et peut causer des embolies.³⁷



Dégénérative (calcifiante)

Figure 1.17 – Valve aortique calcifiée d’origine dégénérative. Source : www.images.MD.

Cette hypothèse d’usure et de déchirement liée au vieillissement a été longtemps considérée comme la seule explication de la SA dégénérative. Cependant, même si le taux de sclérose et de sténose augmente avec l’âge (cf. tableau 1.3), cette détérioration ne se retrouve pas chez toutes les personnes âgées.³⁶ De plus, plusieurs données cliniques et histopathologiques suggèrent fortement que la SA calcifiée est une **maladie à processus actif apparentée à l’athérosclérose** avec dépôt de lipoprotéines athéromateuses, inflammation chronique, et calcification active des feuillets. L’importante similarité entre les facteurs cliniques associés à la SA et ceux associés à la maladie coronarienne fournit une autre évidence en faveur de cette hypothèse.^{3;49} En d’autres termes, la sclérose de la valve aortique est vraisemblablement une des nombreuses manifestations de l’athérosclérose impliquant la valve aortique.^{42;50}

Les premières lésions de la **sclérose aortique**, partagent beaucoup de similitudes avec les premières lésions des plaques d’athérosclérose : accumulation de lipoprotéines, oxydation des LDL (Low Density Lipoprotein), infiltration de cellules inflammatoires, calcification et ossification hétérotrophique.⁵¹⁻⁵⁴ Par ailleurs, autant du côté de la valve aortique que du côté des artères coronaires, les premières lésions sont initiées par des altérations de l’endothélium, survenant souvent aux endroits où le stress mécanique est élevé et les forces de cisaillement à la surface de l’endothélium sont faibles.⁵⁵ La différence entre l’âge moyen

d'apparition des premiers signes et symptômes des patients ayant une valve bicuspide et tricuspide supporte davantage cette théorie. En effet, la présence de seulement 2 feuillets valvulaires augmente notablement le stress mécanique, et la présentation clinique se fait généralement 2 décennies avant les patients ayant une valve tricuspide.⁵⁶ Parallèlement à cela, comme le stress mécanique est particulièrement accentué du côté aortique, au site de flexion des feuillets, près de la ligne d'attachement à la racine aortique, les premières perturbations apparaissent souvent à cet endroit. Le feuillet non coronarien serait d'ailleurs le premier feuillet affecté car en raison de l'absence de flot diastolique coronarien, il subirait un stress mécanique plus important et le taux de cisaillement à sa surface serait plus faible.^{3;57;58}

Ces dommages et perturbations sur l'endothélium permettent à des lipoprotéines circulantes, ainsi que des cellules inflammatoires comme des lymphocytes T et des monocytes, de s'infiltrer dans l'espace sous endothélial. Dans cet environnement, les LDL s'oxydent et sont phagocytés par les monocytes devenus macrophages. Ces macrophages remplis de particules LDL oxydés hautement cytotoxique, deviennent alors des cellules spumeuses. Un sous-groupe de macrophages produit de l'ostéopontine, une protéine impliquée dans la calcification vasculaire.⁵⁹ L'enzyme de conversion de l'angiotensine est associée, voire même transportée dans les feuillets valvulaires par les particules de cholestérol LDL.^{60;61} Les lymphocytes T relâchent des cytokines agissant sur la prolifération cellulaire ainsi que le remodelage de la matrice extracellulaire. Une néovascularisation se produit au niveau des feuillets valvulaires endommagés, ce qui exacerbe l'infiltration de lipides et de cellules inflammatoires.⁶² Un sous-groupe de fibroblastes valvulaires, cellules jeunes peu différenciées, précurseurs du tissu conjonctif, se différencient en myofibroblastes, cellules possédant les caractéristiques des cellules musculaires lisses. Ces myofibroblastes se différencient en ostéoblastes, cellules capables d'activer la formation de nodules de calcium et d'os.⁶³ La calcification débute en des foyers microscopiques extracellulaires qui à la toute fin du processus, forment de larges nodules de calcium avec des cellules inflammatoires seulement en périphérie (cf. figure 1.18). Au fur et à la mesure que le taux de calcification augmente, il y a un épaississement progressif des feuillets valvulaires ainsi qu'une immobilisation graduelle.³

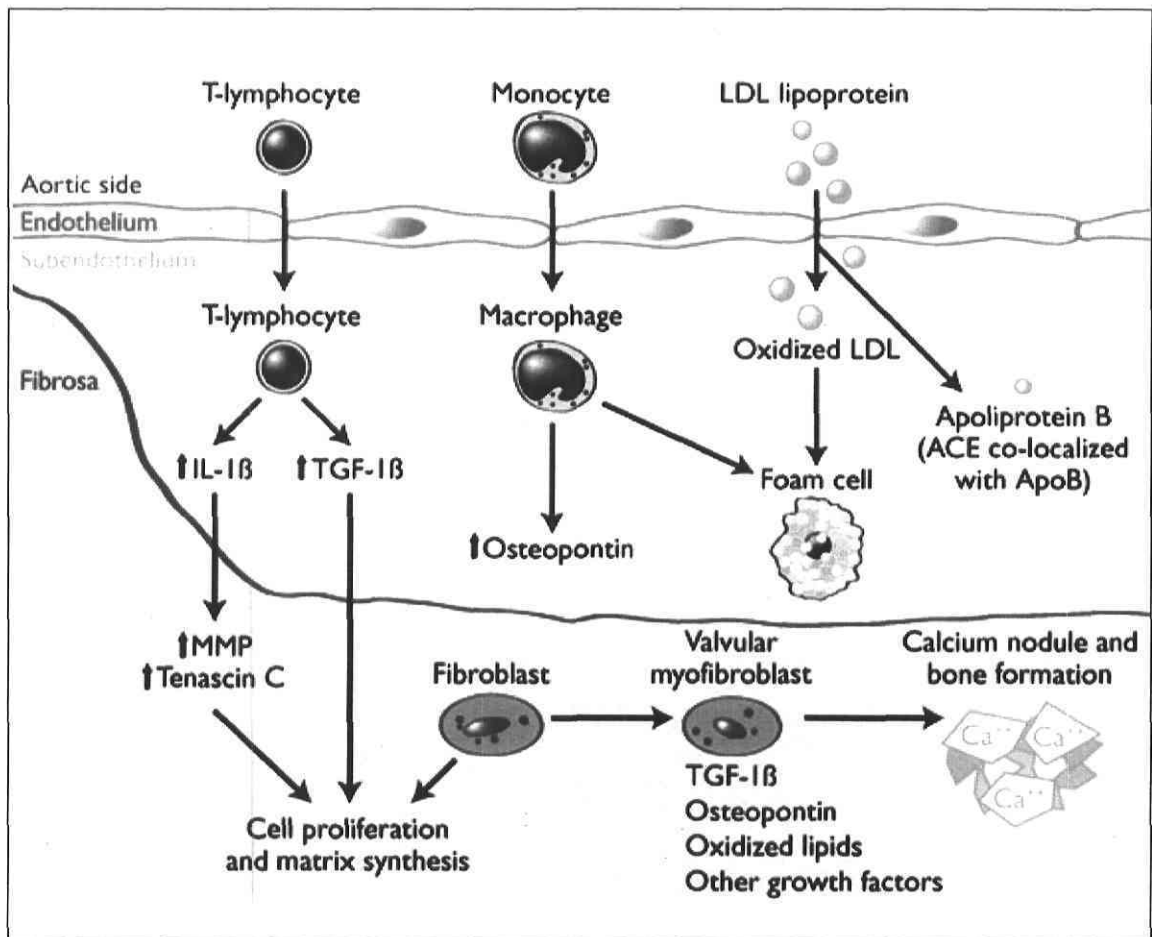


Figure 1.18 – Schéma des processus potentiellement actifs dans la calcification de la valve aortique. ACE signifie enzyme de conversion de l'angiotensine, Foam cell : cellule spumeuse, IL : interleukine, TGF : facteur de croissance et de transformation, MMP : métalloprotéinases de la matrice. Source : ³.

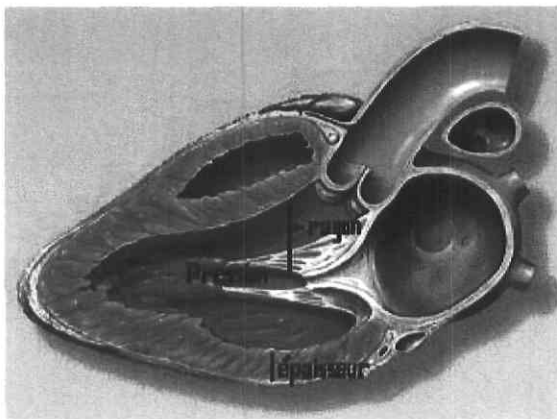
En résumé, la plupart des formes de SA dite « dégénérative » représentent un processus athérosclérotique actif caractérisé par le dépôt de lipoprotéines, de l'inflammation chronique et de la calcification des feuillets. Plusieurs facteurs métaboliques et génétiques pourraient donc être impliqués dans la pathogenèse de cette maladie.

1.5 Manifestations cliniques de la sténose aortique

1.5.1 L'hypertrophie ventriculaire gauche

L'augmentation de la résistance à l'éjection ventriculaire gauche qu'impose un rétrécissement aortique induit une surcharge de pression sur le ventricule gauche (VG). En réponse à cette élévation chronique de la pression, et selon la loi de Laplace, une série de mécanismes compensatoires s'enclenche. En effet, pour lutter contre l'obstruction valvulaire et la surcharge de pression, le travail myocardique du VG augmente et ce dernier s'hypertrophie. L'élévation du stress pariétal du VG amène la réplication en parallèle des sarcomères ainsi que l'augmentation du diamètre des cardiomyocytes, ce qui conduit à l'épaississement des parois du VG, c'est *l'hypertrophie concentrique*. En effet, plus la masse musculaire est grande, plus il y a d'éléments contractiles générant le surplus de travail nécessaire pour ouvrir la valve rétrécie.⁶⁴ Le remodelage qu'engendre l'hypertrophie est considéré comme un des mécanismes clefs d'adaptation à la surcharge de pression qu'impose la SA.

Le processus d'hypertrophie ventriculaire gauche répond à la loi de Laplace; loi qui décrit la relation entre le stress pariétal c'est-à-dire la force par unité d'aire du myocarde, avec la pression, le rayon ainsi que l'épaisseur des parois ventriculaire gauche (cf. figure 1.19).



Loi de Laplace :
$$\alpha = \frac{\text{Pression} \times \text{rayon}}{2 \times \text{épaisseur}}$$

Figure 1.19 – Coupe longitudinale du cœur permettant l'illustration des variables entrant dans le calcul de la loi de Laplace. La moyenne circonférentielle du stress sur la paroi (α) est relié directement au produit de la pression intraventriculaire et du rayon, et inversement à l'épaisseur de la paroi.

Comme l'obstruction à l'éjection qu'impose la SA va provoquer une élévation de la pression dans le VG, pour que le stress pariétal (α) demeure le même et que la contraction reste dans les limites de la normale, l'épaisseur de la paroi doit augmenter. Cette hypertrophie concentrique va permettre la compensation de l'augmentation de la pression intraventriculaire, en normalisant le stress pariétal, mais jusqu'à une certaine limite.

La réponse initiale cellulaire et moléculaire à l'augmentation de la pression est complexe et n'est pas encore très bien comprise.⁶⁵ Il doit y avoir une voie de signalisation qui « sent » l'élévation de la pression. Les capteurs moléculaires potentiels sont le complexe d'adhésion focal qui connecte le cytosquelette interne de la cellule à la matrice extra-cellulaire, la destruction du contact cellule-cellule ou cellule et matrice extra-cellulaire, et les kinases de la matrice extra-cellulaire. La synthèse de mitochondries supplémentaires est l'un des premiers changements suite à la stimulation de l'hypertrophie. Ces mitochondries fournissent l'énergie requise pour rencontrer les besoins additionnels en énergie. Cette synthèse est ensuite suivie par une expansion de la masse des myofibrilles. Ces changements à l'intérieur des myocytes sont accompagnés par des changements autant dans la qualité que la quantité de collagène à l'intérieur de la matrice extra-cellulaire. C'est l'équilibre entre les métalloprotéinases de la matrice responsables de l'augmentation de la dégradation de collagène et leurs inhibiteurs tissulaires qui diminuent la dégradation de collagène qui est perturbé.

Le remodelage de la matrice extra-cellulaire est induit par l'élévation du stress pariétal, ce qui à son tour active une stimulation neurohumorale et il en résulte une expression de certains gènes de la matrice.⁶⁶ Même si la réponse cellulaire est complexe, les changements dans l'ultrastructure myocardique des patients avec SA sévère incluent de larges noyaux, la perte de myofibrilles et de matériels contractiles, l'accumulation de mitochondries, la prolifération de fibroblastes et de fibres de collagènes dans l'espace interstitielle.

Avec l'augmentation de l'hypertrophie ventriculaire gauche, il y a une diminution de la densité des capillaires ce qui augmente la distance de diffusion. D'autres facteurs peuvent également influencer le flot coronarien chez les patients avec SA : *1)* la diminution du

temps de perfusion diastolique, 2) la perturbation de la relaxation diastolique, et 3) l'augmentation du stress pariétal diastolique.⁶⁷

Les médiateurs potentiels de la transition entre la compensation à la dysfonction contractile incluent l'augmentation de la densité des microtubules et une augmentation de l'apoptose.⁶⁵ En effet, bien que l'hypertrophie ventriculaire gauche apparaisse comme une adaptation bénéfique, elle apporte malheureusement plusieurs effets physiopathologiques néfastes à long terme, ce qui se traduit souvent en clinique, par l'apparition de symptômes. Outre les effets adverses à long terme, le concept que l'hypertrophie ventriculaire gauche aide à maintenir la fonction ventriculaire gauche normale a récemment été remis en cause. En effet, plusieurs études suggèrent plutôt que l'hypertrophie ventriculaire gauche n'est pas nécessairement un processus d'adaptation bénéfique chez les sujets atteints de SA.⁶⁸⁻⁷⁰

1.5.2 Les symptômes

Le patient avec rétrécissement aortique peut demeurer longtemps asymptomatique. Le premier diagnostic se fait alors à l'auscultation où un souffle d'éjection se fait entendre. Quand la maladie progresse, après un temps variable selon les individus, les 4 principaux symptômes de la SA apparaissent :

- 1) l'angine de poitrine,
- 2) la dyspnée,
- 3) la syncope et
- 4) l'insuffisance cardiaque.

1.5.2.1 L'angine de poitrine

Une des conséquences pathologiques majeures de l'hypertrophie ventriculaire gauche est la diminution relative du flot sanguin coronarien, ce qui entraîne un déséquilibre entre les besoins plus élevés en énergie (dû principalement à l'hypertrophie myocardique) et

l'apport. Ce déséquilibre entre les besoins accrus et la diminution de l'apport en oxygène origine de l'interaction de plusieurs facteurs, que nous énumérerons ici et qui ont comme contrecoup de produire de l'ischémie et par conséquent une des principales manifestations cliniques de la SA : **l'angine de poitrine**, et ce, même si les artères coronaires sont normales.^{64;71-75} À long terme, ce déséquilibre entre la demande et l'apport d'oxygène peut conduire à des dommages myocardiques.

L'hypertrophie ventriculaire gauche amène aussi une **rigidité**, dû à l'augmentation du collagène et de la fibrose, ce qui perturbe la relaxation du VG et prédispose à long terme au développement de dysfonction diastolique et systolique. En effet la réduction de la compliance du VG diminue la capacité de ce dernier à se remplir sous des pressions normales. Le ventricule gauche dépendra de plus en plus de la contraction de l'oreillette gauche pour le remplissage diastolique. Cette systole auriculaire prévient l'élévation rapide des pressions en amont de l'oreillette gauche et ainsi la congestion pulmonaire. Par contre, cette contraction élève davantage la pression ventriculaire gauche diastolique, ce qui contribue à **diminuer la perfusion coronarienne en diastole**. En effet la perfusion des coronaires se faisant grâce à la différence entre les pressions diastoliques de l'aorte et celle du VG, une élévation de la pression ventriculaire gauche diastolique **diminue ce gradient et limite la perfusion coronarienne**.⁷² Non seulement le gradient de pression de perfusion coronarienne est diminué à cause de la rigidité du VG mais il y a aussi une réduction de la pression systolique dans l'aorte, du à l'obstruction valvulaire. En conséquence, le temps nécessaire pour perfuser le sous-endocarde après la compression systolique est prolongé.

Par ailleurs, dans le processus d'hypertrophie ventriculaire gauche, la croissance des vaisseaux coronariens ne s'effectue pas en proportion de l'hypertrophie des myocytes. Ceci conduit à une diminution de la densité des vaisseaux, phénomène connu sous le nom de « **dilution artériolaire** ». De plus, l'augmentation de la pression intraventriculaire gauche provoque une **compression des vaisseaux coronaires intramyocardiques**, nettement plus marquée dans la région sous-endocardique. Cette compression extravasculaire des vaisseaux coronaires augmente la résistance du réseau coronarien et par conséquent diminue le flot coronarien en systole.

Lorsque le stress pariétal est élevé cela conduit à l'abolition du flot coronarien en systole et nuit considérablement au rétablissement de la perfusion coronarienne en protodiastole particulièrement dans la région myocardique où la pression ventriculaire gauche est élevée. L'atteinte est donc plus prononcée dans la région sous-endocardique. Du à ce **délai de perfusion** de cette région, la réserve coronarienne de la région sous-endocardique est épuisée.^{74;75}

Pour lutter contre l'obstruction à l'éjection et assurer une vidange plus complète du VG, il y a **prolongation de la phase de contraction isovolumique** ainsi que la période d'éjection systolique, ce qui raccourcit davantage la durée de perfusion diastolique coronarienne (80% du flot coronarien se produit en diastole) et peut également contribuer à l'angor.

L'hypertrophie ventriculaire gauche ainsi que les facteurs précités ont comme conséquence principale de diminuer la **réserve coronarienne vasodilatatrice**, et particulièrement dans la couche sous-endocardique.^{64;73} Cette réduction de la réserve coronarienne, c'est-à-dire la diminution de l'habilité d'augmenter le débit coronarien pendant la vasodilatation, serait le facteur clef responsable de l'ischémie myocardique chez les patients avec SA, VG hypertrophié et coronaires normales. La réserve coronarienne se définit comme le ratio du débit myocardique à la vasodilatation maximale, (après l'administration d'un vasodilatateur, le dipyridamole ou d'adénosine) au débit myocardique mesuré au repos. Elle représente une mesure caractéristique de la capacité résiduelle de vasodilatation des artères coronaires à la suite d'une augmentation de la demande métabolique du myocarde.

$$\text{Réserve coronarienne} = \frac{\text{Débit coronarien hyperémie}}{\text{Débit coronarien repos}}$$

En résumé, c'est la disproportion entre le débit coronarien nettement insuffisant et les besoins énergétiques accrus d'un myocarde hypertrophié qui provoque l'apparition des symptômes d'angine chez les patients avec SA.³⁷ Outre l'élévation de la masse ventriculaire gauche, d'autres facteurs contribuent à l'élévation des besoins en oxygène myocardique, comme l'allongement du temps d'éjection et l'élévation de la pression

ventriculaire gauche autant en systole qu'en fin de diastole. Malheureusement d'un autre côté, la diminution de la pression de perfusion coronarienne due à l'élévation drastique de la compression des artères coronaires ainsi qu'à la diminution du gradient de perfusion transmyocardique, l'augmentation de la rigidité du VG, ainsi que la diminution relative de la densité des capillaires contribuent fortement à réduire la perfusion coronaire. Cette sous-perfusion est donc responsable du développement de l'ischémie sous-endocardique, surtout à l'effort. Si une maladie coronarienne obstructive est associée, cela peut exacerber davantage l'ischémie myocardique (cf. figure 1.20).

1.5.2.2 Dyspnée

La diminution de la relaxation ventriculaire gauche et par conséquent l'élévation des pressions diastoliques ventriculaire et auriculaire entraîne l'apparition d'un autre symptôme classique de la SA : la **dyspnée**. C'est l'élévation des pressions diastoliques qui élève la pression des capillaires pulmonaires et par conséquent résulte en de la congestion alvéolaire. Le développement de la dyspnée, bien qu'elle puisse sembler banale et soit souvent sous-estimée, indique le début de la dysfonction ventriculaire.²¹ En effet, au début elle se manifeste par des épisodes de dyspnée paroxystique à l'effort puis nocturne et finalement par une dyspnée permanente. **L'insuffisance cardiaque** est aussi principalement reliée à la dysfonction diastolique, donc à l'hypertrophie ventriculaire gauche et à la fibrose myocardique. Elle est aussi liée à l'atteinte du matériel contractile dû aux épisodes répétés d'ischémies qu'entraîne l'épuisement de la réserve coronarienne.

1.5.2.3 Syncope

Les étourdissements voire même la **syncope** est une manifestation clinique rencontrée dans des stades plus avancés de la SA. C'est l'élévation de la pression ainsi que du stress pariétal ventriculaire gauche qui stimule les barorécepteurs.⁷⁶ Cela induit une vasodilatation périphérique suivie d'une hypotension artérielle, et occasionnellement une bradycardie, diminuant ainsi le retour veineux et l'irrigation cérébrale.^{4;21} C'est le réflexe Bezold-Jarisch.⁷⁷ L'angor et la syncope se manifestent plus souvent à l'effort car il y a une

vasodilatation périphérique qui n'est pas compensée par une élévation adéquate du débit cardiaque à cause de l'obstruction valvulaire.

Si la syncope arrive au repos par contre, elle est communément attribuée à des arythmies ventriculaires ou à cause de troubles de conduction électrique. En effet, l'hypertrophie ventriculaire gauche pourrait aussi conduire à des anomalies électrophysiologiques. La prolongation des potentiels d'action ainsi qu'un délai de repolarisation des cardiomyocytes hypertrophiés seraient responsables de la genèse d'arythmies ventriculaires. Les arythmies ventriculaires peuvent aussi être d'origine ischémique, due à l'épuisement de la réserve coronarienne. De toute évidence, ces arythmies ventriculaires peuvent être responsables de syncope et de mort subite.⁷⁷ Bien qu'une récente étude ait trouvé que la mort subite sans symptôme préalable était d'environ 1% par année, elle survient généralement chez des patients déjà symptomatiques.⁷⁸ Une ischémie myocardique transitoire aiguë pourrait aussi provoquer une diminution brutale de l'irrigation cérébrale, ce qui peut également conduire à des **syncopes**.

L'apparition des symptômes serait reliée à l'interaction entre le degré d'obstruction valvulaire, la force de contraction du VG et les besoins métaboliques particulier de chaque patient.⁴¹ La figure 1.20 résume bien les différentes conséquences physiopathologiques de la SA sévère qui conduisent inéluctablement à l'apparition de symptômes.

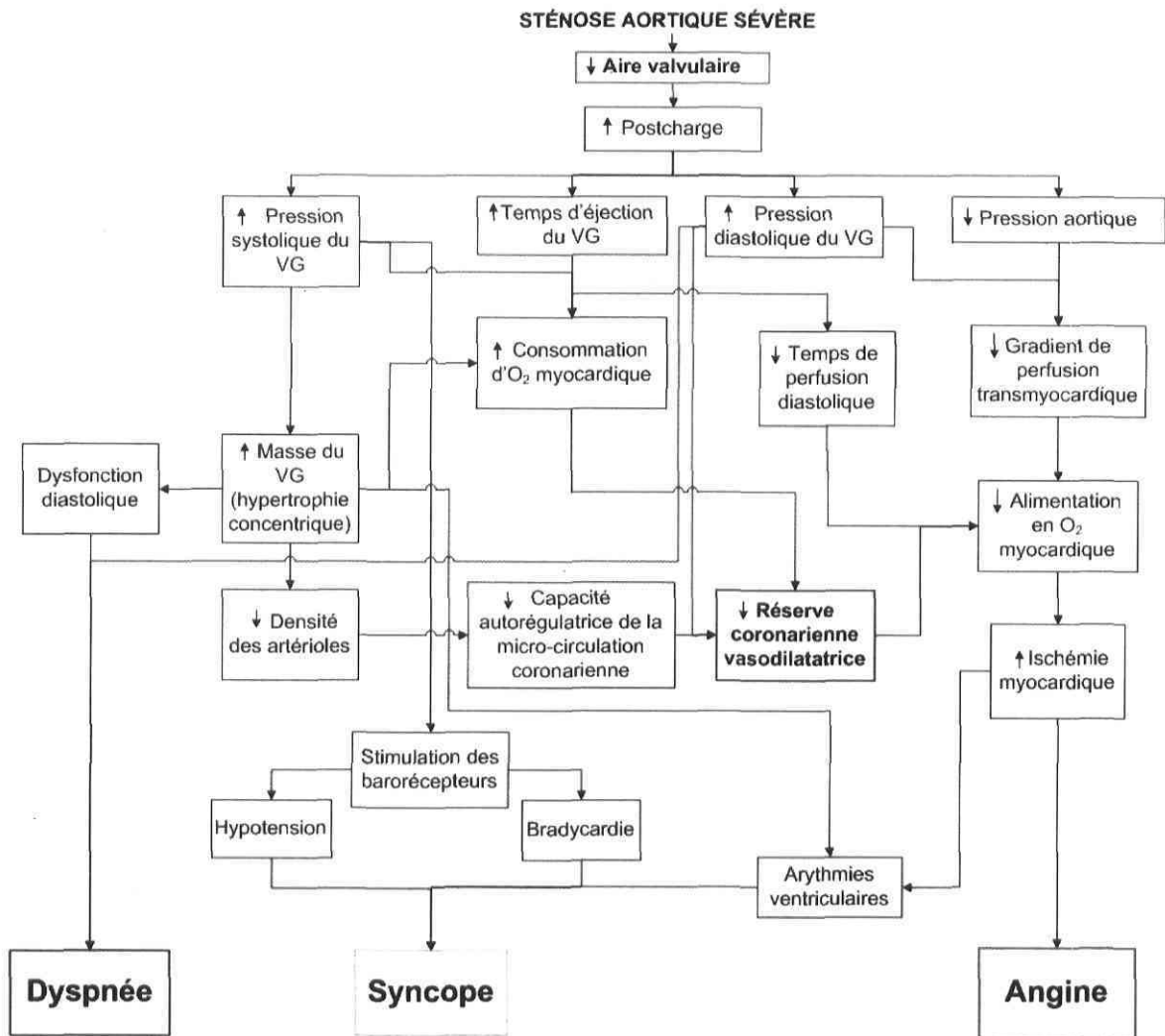


Figure 1.20 – Physiopathologie des symptômes de la SA.

1.6 Traitement de la sténose aortique

Il est bien démontré que les signes et symptômes de la SA doivent être attentivement recherchés afin de prendre les mesures thérapeutiques qui s'imposent car le pronostic des patients symptomatiques est nettement diminué en l'absence de traitement approprié.^{21;79} En effet, le taux de survie des patients change radicalement suite à l'apparition des symptômes et le remplacement valvulaire est le seul traitement efficace. Les séries historiques avant que le remplacement valvulaire n'existe et les séries plus récentes où les patients refusent la chirurgie démontrent que le devenir clinique est très mauvais, avec un taux de survie de 50% et 20% à 2 ans et 5 ans respectivement suite à l'apparition des symptômes.⁸⁰⁻⁸⁴ Par ailleurs, le taux de survie moyen diffère selon le ou les symptômes présents : 5 ans pour de l'angine de poitrine, 3 ans pour la syncope et finalement 2 ans pour l'insuffisance cardiaque (cf. figure 1.21).

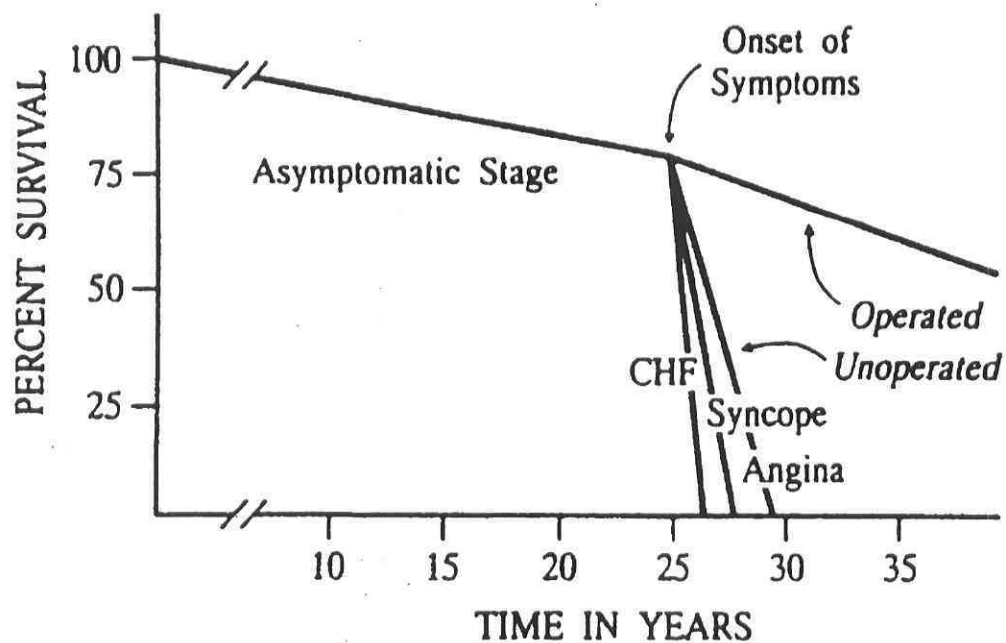


Figure 1.21 – Évolution du taux de survie suite à l'apparition des symptômes de la SA. Pendant la longue phase asymptomatique, le taux annuel de mortalité est très faible; mais après l'apparition des premiers symptômes, le pronostic se détériore substantiellement. Chez les patients qui n'ont pas de remplacement valvulaire, la survie est étroitement reliée à la nature des symptômes; le pire pronostic est associé avec l'insuffisance cardiaque (CHF, pour congestive heart failure). Source: ⁸⁵.

À l'opposé, chez les patients asymptomatiques, le risque de mort subite est de toute évidence beaucoup plus faible que les risques encourus par une chirurgie de remplacement valvulaire (mortalité opératoire, risques liés à l'anticoagulation, détérioration de la prothèse).^{86;87} C'est pourquoi aucun traitement chirurgical n'est en général envisagé, jusqu'au moment où les symptômes apparaissent.^{85;87-93}

Pour Braunwald, la chirurgie est la cause de mort subite la plus commune chez les patients asymptomatiques avec SA.⁹² Le défi est de déterminer le point d'inflexion où la thérapie chirurgicale va occasionner un meilleur pronostic comparativement à un traitement médical. Le but est d'opérer assez tardivement dans le cours naturel de la maladie pour justifier les risques de l'intervention, mais assez tôt aussi pour prévenir une dysfonction ventriculaire gauche irréversible, une hypertension pulmonaire, des arythmies chroniques ou la combinaison de ces complications.⁹⁴

En présence de symptômes caractéristiques ainsi que d'indices indiquant la présence d'une SA sévère (que nous définirons au prochain chapitre), le seul traitement est la suppression chirurgicale de l'obstacle, c'est-à-dire le remplacement valvulaire aortique (RVA). Le tableau 1.4 présente les recommandations pour le RVA chez les patients avec SA. (La classe I étant des conditions auxquelles il y a évidence et/ou accord général que le RVA est utile et efficace, tout à l'opposé de la classe III, où le RVA n'est pas utile/efficace, voire même dangereux).

Classe I	<ol style="list-style-type: none"> 1. Patients asymptomatiques avec SA sévère. 2. Patients avec SA sévère subissant des pontages aorto-coronariens. 3. Patients avec SA sévère subissant une chirurgie de l'aorte ou sur d'autres valves.
Classe IIa	<ol style="list-style-type: none"> 1. Patients avec SA modérée subissant des pontages aorto-coronariens ou une chirurgie de l'aorte ou sur d'autres valves. 2. Patients asymptomatiques avec SA sévère et <ul style="list-style-type: none"> • dysfonction systolique ventriculaire gauche • réponse anormale à l'exercice (exemple : hypotension)
Classe IIb	<p>Patients asymptomatiques avec SA sévère et</p> <ul style="list-style-type: none"> • tachycardie ventriculaire • hypertrophie marquée ou excessive du VG (≥ 15 mm) • aire valvulaire $< 0,6$ cm²
Classe III	Prévention de la mort subite chez des patients asymptomatiques n'ayant aucune des indications mentionnés précédemment.

Tableau 1.4 – Recommandations pour le remplacement valvulaire aortique chez les patients avec SA. Source : ⁹⁵.

Chez les nouveaux-nés, enfants et adolescents ayant des SA congénitales avec fusion commissurale, la valvuloplastie aortique percutanée transluminale par ballon au cathétérisme est souvent effectuée. Il s'agit d'acheminer, par voie artérielle fémorale ou brachiale, un ballonnet gonflable de 15 à 25 mm de diamètre jusqu'à la valve aortique. Le gonflement du ballonnet permet donc la séparation des commissures fusionnées.⁹⁶ Par contre chez les adultes avec une maladie aortique dégénérative, la valvuloplastie est peu recommandée car le taux de resténose est très élevé et a un rôle très limité.⁹⁷⁻¹⁰⁴ Selon certains auteurs, elle peut quand même être considérée comme une procédure palliative à un remplacement valvulaire subséquent chez les patients à très haut risque ou ceux qui ne sont pas considérés pour la chirurgie.¹⁰⁴⁻¹⁰⁸

Récemment une autre approche innovatrice a été proposée; l'implantation percutanée par cathéter d'une prothèse aortique.¹⁰⁹⁻¹¹¹ Cette approche sera plus longuement abordée dans le chapitre suivant.

Bien que la commissurotomie à cœur ouvert ait été la première forme de chirurgie de la valve aortique sténosée, elle ne se pratique plus de nos jours. En effet, la toute première tentative de traitement pour une valve rétrécie chez l'humain fut effectuée par un chirurgien français, le Dr. Theodore Tuffier, le 13 juillet 1912. Après avoir ouvert le thorax de la patiente, il avait dilaté la valve aortique. Cette première opérée avait survécu et s'était grandement améliorée. Il aura ensuite fallu attendre 1923 pour que la première dilatation de la valve mitrale soit effectuée par le Dr. Elliot Cutler sur une fillette de 12 ans. Les autres chirurgies de Dr. Cutler ne furent pas un succès et c'est pour cette raison que ces tentatives sporadiques de dilatation arrêtaient en 1929 et ne recommencèrent qu'en 1945, avec le Dr. Charles Bailey. Après deux échecs, l'hôpital où Dr. Bailey pratiquait lui avait même refusé le droit de tenter d'autres dilatations valvulaires. On le surnommait le « boucher » de l'hôpital. Mais heureusement pour lui, sa troisième patiente, en 1948, fut un succès. La patiente se sentait tellement bien, qu'une semaine après son opération, Dr. Bailey alla même jusqu'à l'amener en train de Philadelphie à Chicago, au congrès annuel de l'*American College of Chest Physicians*. D'autres dilatations à cœur ouvert furent ensuite effectuées avec succès. (www.sts.org/file/chapt10_rev.pdf)

De nos jours, le remplacement valvulaire est l'intervention la plus fréquemment pratiquée et est le seul traitement efficace. C'est en 1960 que s'est effectué le premier remplacement valvulaire cardiaque chez l'homme, et ce, pour la valve aortique.¹¹² Depuis ce jour, des milliers de chirurgies valvulaires s'effectuent dans le monde. En 2002, aux États-Unis seulement, il y a eu 709 000 opérations à cœur ouvert et parmi ce nombre, 93 000 remplacements de valves.¹⁶

1.6.1 Les substituts valvulaires

Différents substituts valvulaires sont disponibles; soient les prothèses valvulaires mécaniques, les bioprothèses avec ou sans armature, les homogreffes aortiques et finalement les autogreffes pulmonaires.¹¹³⁻¹¹⁵ En fait, depuis les quarante dernières années, plus de 80 modèles de prothèses ont été développés pour les différents remplacements valvulaires et environ une vingtaine sont utilisés actuellement.¹¹³ Le choix du substitut

valvulaire a une grande importance et idéalement devrait être fait en accord avec le cardiologue, le chirurgien et de toute évidence le patient. Le substitut idéal devrait avoir ces 4 qualités; **1)** une faible thrombogénicité, **2)** une excellente durabilité avec idéalement maintien de son efficacité pour toute la vie du patient, **3)** une excellente implantabilité et finalement **4)** une excellente performance hémodynamique, c'est-à-dire imposer une charge de travail minimale ou absente sur le VG. Les pages qui suivent présentent, avec parfois une courte histoire, l'évolution des différents substituts valvulaires; vers une prothèse toujours plus performante et durable.

1.6.1.1 Les prothèses mécaniques

Prothèses à balle ou à bille

Les prothèses mécaniques ont été les premières à être implantées. C'est la valve à balle **Hufnagel**, développé par le médecin Charles Hufnagel, qui a démontré pour la première fois, en 1952, qu'une prothèse valvulaire artificielle, constituée d'une balle dans un tube, pouvait être placée avec succès dans le système circulatoire des humains (cf. figure 1.22). Bien que plus de 200 patients ont reçu cette prothèse, elle n'est plus commercialisée aujourd'hui.¹¹⁶

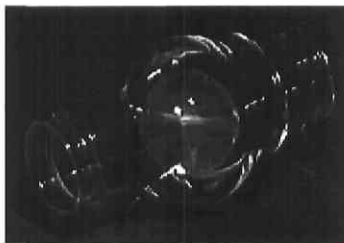


Figure 1.22 – Première prothèse valvulaire aortique mécanique à balle, Hufnagel. C'est la première prothèse à être insérée dans le système circulatoire humain, et ce, même avant la disponibilité de la machine cœur-poumons. Cette première insertion s'est fait dans l'aorte thoracique descendante chez un patient avec insuffisance aortique, le 11 septembre 1952. L'armature était de lucite (méthacrylate de méthyle) et la balle soit de lucite ou de polyéthylène. Source: www.hhmi.org.

Le développement de la machine cœur-poumons au milieu des années 50 a permis l'approche directe à la chirurgie valvulaire. Mais il faut attendre l'année 1960 pour que l'histoire du traitement des maladies valvulaires prenne un tournant majeur. C'est le 10

mars 1960 que le tout premier RVA s'est fait, à la *Harvard's Peter Bent Brigham Hospital* à Boston. C'est au docteur Dwight Harken que l'on doit ce succès avec sa propre prothèse mécanique à bille; la **Harken**.¹¹² Malgré la grande innovation, cette prothèse ne sera pas très utilisée (cf. figure 1.23).

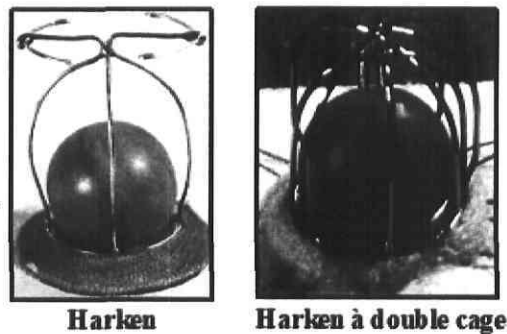


Figure 1.23 – Première prothèse valvulaire mécanique aortique implantée; la valve à bille Harken. La double cage devait servir de bouclier contre l'incursion de la prothèse dans le mur de l'aorte.

Source: <http://members.evansville.net/ict/prostheticvalveimagegallery.htm>.

L'année 1960 marquera également un tournant dans l'histoire du traitement des maladies valvulaires grâce à la rencontre de deux hommes en 1957, à l'université d'Oregon. Docteur Albert Starr, jeune chirurgien général et thoracique a en effet rencontré un ingénieur, ayant à son actif plusieurs brevets, monsieur Lowell Edwards. Après 3 ans de travail, ils créent ensemble la **Starr-Edwards**, une valve à bille. Une boule de silicone faisait office de clapet obturateur reposant dans une armature de lucite (méthacrylate de méthyle). C'est avec cette prothèse, (cf. figure 1.24) qu'un des premiers remplacements valvulaires mitrales a été réalisé chez l'homme, le 21 septembre de l'année 1960.^{116;117}



Figure 1.24 – Prothèse valvulaire mitrale mécanique originale, Starr-Edwards. Source: <http://members.evansville.net/ict/prostheticvalveimagegallery.htm>.

En effet, il est important de souligner que l'on doit le premier remplacement valvulaire de la valve mitrale à une pionnière en chirurgie cardiovasculaire, le docteur Nina Starr

Braunwald, le 11 mars 1960, c'est-à-dire un jour après qu'Harken avait fait le premier RVA. Elle avait développé une prothèse en polyuréthane renforcée avec du Dacron (cf. figure 1.25). Bien que 23 de ces prothèses aient été implantées entre 1960 et 1963, les feuillets devenaient rigides et immobiles après seulement quelques mois. Suite à cela, docteur Braunwald travaillera au développement d'une prothèse plus durable, une valve à bille; la Braunwald-Cutter, implantée pour la première fois en 1968 (cf. figure 1.27).^{116;118}

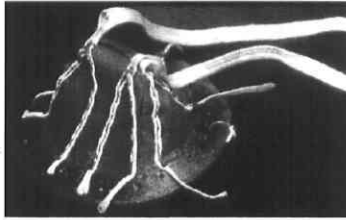


Figure 1.25 – Première prothèse valvulaire mitrale implantée; la valve Braunwald. Source: <http://members.evansville.net/ict/prostheticvalveimagegallery.htm>.

La Starr-Edwards fut de plus le premier modèle de prothèse valvulaire artificiel disponible commercialement. Ce modèle subira au cours des années plusieurs changements. Le procédé de formation de la bille de silicone évoluera puisque les premières billes absorbaient les lipides sanguins, ce qui la déformait et rendait la prothèse susceptible de fractures (cf. figure 1.26). Plus de 250 000 prothèses de ce genre ont été implantées. Mais de nos jours, le seul modèle toujours disponible est le numéro 1260.^{116;119} Avec ce succès, elle deviendra un standard mondial et demeure aujourd'hui la seule prothèse à bille à être encore implantée, surtout dans les pays défavorisés, à cause de son plus faible coût.

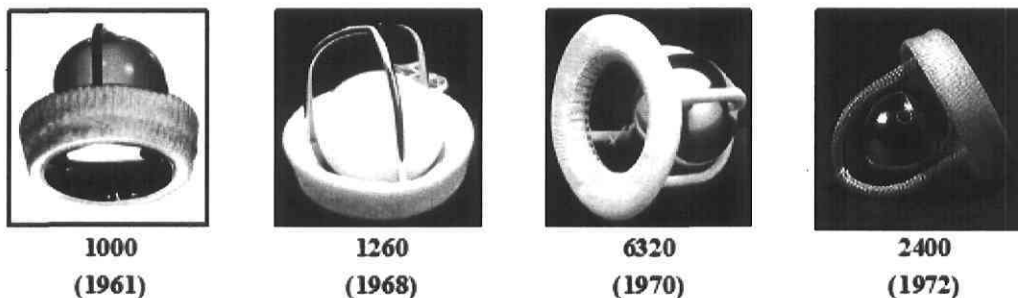


Figure 1.26 – Évolution de la première prothèse valvulaire mécanique disponible; la Starr-Edwards. Source: <http://members.evansville.net/ict/prostheticvalveimagegallery.htm>.

Le succès des prothèses à bille a été indéniable. Plusieurs autres modèles ont été développés suite à la réussite des premières prothèses Starr-Edwards. La figure 1.27

présente quelques-uns de ces autres modèles. *Le problème primaire de ces prothèses à bille était une hémodynamie sous optimale.* Une approche évidente dans le design d'une prothèse à bille créant moins d'obstruction au flot était de diminuer la taille de la bille. Cependant, même si la bille est plus petite, elle doit être retenue des 2 côtés par une cage. Les prothèses Smeloff-Sutter et Cutter-Smeloff ont justement incorporé ce design. La bille fut diminuée (avec l'ajout d'une cage du côté de l'entrée de la valve) ce qui devait améliorer l'hémodynamie. Malheureusement plusieurs problèmes, comme la variation de la taille de la bille, ont obligé son retrait du marché.

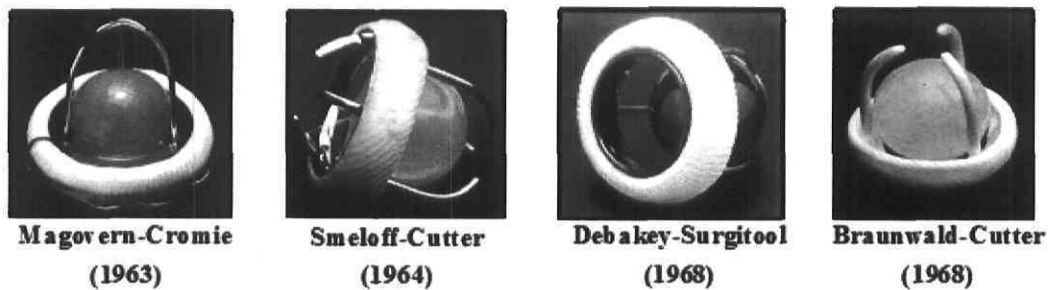


Figure 1.27 – Différents modèles de prothèses valvulaires mécaniques aortiques à bille. Source: <http://members.evansville.net/ict/prostheticvalveimagegallery.htm>.

Prothèses en silicone

Il est important de souligner que bien avant le déploiement et le succès des prothèses à bille, plusieurs efforts avaient été dirigés vers le développement d'une prothèse à feuillets flexibles soient en silicone ou en uréthane. Malgré le travail acharné de plusieurs médecins, ces prothèses n'ont jamais apporté le succès escompté.¹¹⁶ Quelques modèles ont quand même été implantés, comme celui de la figure 1.28.

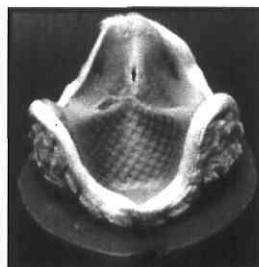


Figure 1.28 – Prothèse valvulaire aortique à 3 feuillets en silicone; Roe. Commercialisée par General Electric, elle a été implantée de 1955 à 1962. Source: <http://members.evansville.net/ict/prostheticvalveimagegallery.htm>.

Prothèses à disque non inclinable

D'autres tentatives de prothèses valvulaires ont aussi vu le jour comme une **valve à piston** : la Barnard-Goosens. C'est en 1963, à l'université de Cape Town en Afrique du Sud, que les docteurs Christian Barnard, le premier à avoir transplanté un cœur humain avec succès, et Carl Goosens, ont dessiné ce modèle (cf. figure 1.29). Bien que des valves similaires ont été distribuées aux États-Unis sous le nom de Lancer, et implantées à la Clinique Mayo, la littérature demeure très limitée par rapport à leur utilisation. Cette prothèse marquera tout de même le timide début de la fabrication de valves à disque non inclinable.¹¹⁶

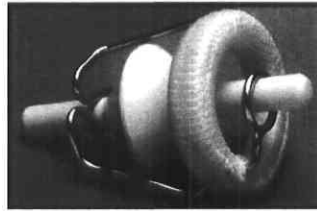


Figure 1.29 – Prothèse valvulaire aortique mécanique, Barnard-Goosens. Source: <http://members.evansville.net/ict/prostheticvalveimagegallery.htm>.

Malgré l'énorme succès des prothèses à bille, le profil encombrant de la valve rendait leur utilisation difficile chez les patients avec de petites aortes et ventricules. Dans l'optique d'améliorer la piètre performance hémodynamique, la bille avait été remplacée par un **disque** en 1964, avec la Cross-Jones, illustrée à la figure 1.30.

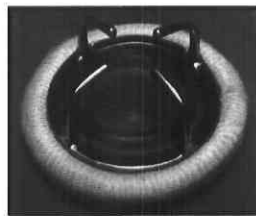


Figure 1.30 – Première prothèse valvulaire mécanique aortique à disque non inclinable; la Cross-Jones. Source: <http://members.evansville.net/ict/prostheticvalveimagegallery.htm>.

Mais celle qui est la plus connue fut développée par docteur Jerome Kay et l'ingénieur Donald Shiley, en 1965, la valve **Kay-Shiley**. Bien qu'elles aient subi plusieurs modifications, comme le montre la figure 1.31, les autres modèles furent par contre discontinués au milieu des années 1980, à cause de leur mauvaise *performance hémodynamique*.

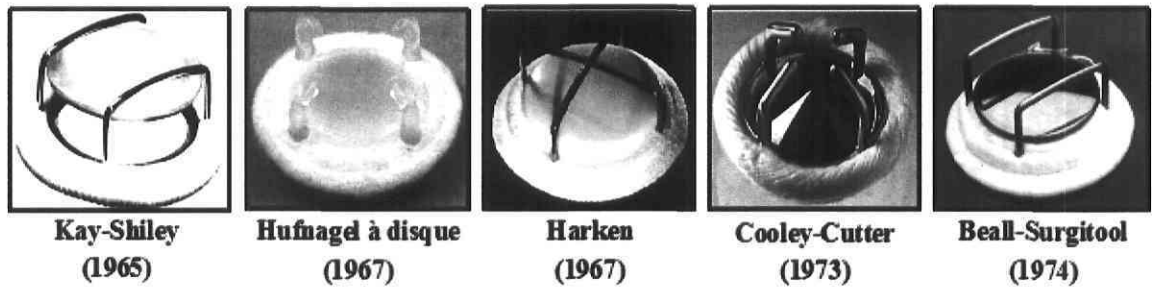


Figure 1.31 – Différents modèles de prothèses valvulaires mécaniques aortiques à disque non inclinable. Source: <http://members.evansville.net/ict/prostheticvalveimagegallery.htm>.

Prothèses à disque pivotant

Plusieurs chercheurs ont ensuite dessiné des prothèses où le disque pouvait pivoter. Le premier prototype de **prothèse à disque pivotant** a été dessiné en 1963. Cette prothèse avait un disque qui flottait à l'intérieur d'une cage (cf. figure 1.32). Même si la valve avait de bonnes qualités hémodynamiques, une aire de stase se formait entre le disque ouvert et le mur de l'aorte, ce qui a grandement limité son utilisation.

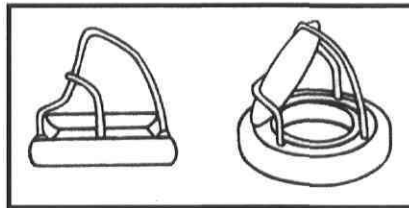


Figure 1.32 – Premier prototype de prothèse valvulaire mécanique à disque pivotant; la prothèse Lillehei-Cruz-Kaster. Source: ¹¹⁶.

Le second modèle de prothèse à disque pivotant est peut-être un des modèles des plus uniques, voire même élégants. Développée par docteur Juro Wada en 1966, elle se prénomme la **Wada-Cutter**. En plus de sa forme particulière, cette prothèse ne comprenait pas de charnière (cf. figure 1.33). Il est important de souligner que le premier cœur totalement artificiel, implanté en 1969, avait 4 valves Wada-Cutter. Elle fut retirée du marché en 1974 en raison de l'usure.¹²⁰

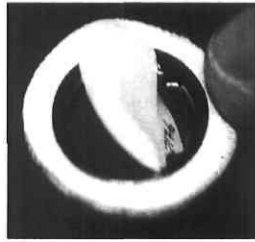


Figure 1.33 – Second modèle de prothèse valvulaire mécanique aortique à disque pivotant; la Wada-Cutter. Source: <http://members.evansville.net/ict/prostheticvalveimagegallery.htm>.

Un an plus tard, l'ingénieur Robert Kaster travaillera en collaboration avec le docteur C. Walton Lillehei, pour concevoir une prothèse à disque pivotant : la **Lillehei-Kaster**, qui sera éventuellement modifiée pour devenir l'Omniscience en 1977 (cf. figure 1.34).

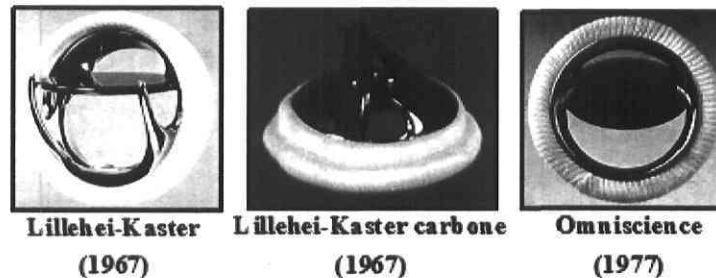


Figure 1.34 – Troisième modèle de prothèse valvulaire mécanique aortique à disque pivotant; Lillehei-Kaster et son évolution vers l'Omniscience, qui est toujours commercialisée.

Source: <http://members.evansville.net/ict/prostheticvalveimagegallery.htm>.

L'ingénieur Donald Shiley, celui qui avait inventé la prothèse à disque non inclinable Kay-Shiley a ensuite collaboré avec un autre docteur, le Dr. Viking Björk, pour concevoir leur propre version d'une **prothèse à disque rotatif** : la **Björk-Shiley**. Ces nouvelles prothèses offraient un *meilleur profil hémodynamique*, même chez des patients avec de petits ventricules et racines aortiques (cf. figure 1.35).



Figure 1.35 – Différents modèles de prothèses valvulaires mécaniques aortiques à disque pivotant; Björk-Shiley.

Source: <http://members.evansville.net/ict/prostheticvalveimagegallery.htm>.

Toujours dans le but d'améliorer l'hémodynamie, la Björk-Shiley originale fut redessinée en 1976, pour devenir la Björk-Shiley Convexe-Concave (CC). Le principal changement consistait à augmenter l'angle d'ouverture du disque. Malheureusement ce nouveau design a conduit au désastre. Des fractures des butées de retenues provoquaient l'échappement du disque. Ceci a obligé non seulement à retirer ce modèle du marché en 1986, mais aussi à faire des remplacements prophylactiques chez certains patients.^{121;122} Ces graves problèmes ont tout de même influencé le développement de la toute dernière Björk-Shiley; la monostrut, c'est-à-dire sans soudure (cf. figure 1.35).¹¹⁶ Pour contrer davantage les complications thromboemboliques, Docteur Karl-Victor Hall en collaboration avec messieurs Arne Woien et Robert Kaster vont développer la Medtronic HallTM, en 1977. Elle constitue le modèle de prothèse à disque pivotant le plus implanté actuellement (cf. figure 1.36).

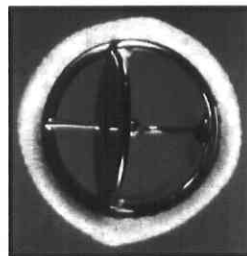


Figure 1.36 – Prothèse valvulaire mécanique aortique à disque pivotant; Medtronic Hall. Armature sans suture faite de titane et disque composé de graphite recouvert de carbone pyrolytique. Source: <http://members.evansville.net/ict/prostheticvalveimagegallery.htm>.

Bien que très peu documentée, une prothèse plutôt « originale » a déjà été développée; la Van der Spuy, dite la prothèse à « siège de toilette ». Seule information disponible est que le sang avait tendance à coaguler au point de pivot (cf. figure 1.37).



Figure 1.37 – Prothèse valvulaire mécanique à « siège de toilette », Van der Spuy. Source: www.hhmi.org/biointeractive/museum/exhibit98/content/h12info.html.

Prothèses à ailettes

L'amélioration finale des prothèses mécaniques est venue avec l'arrivée d'une prothèse avec un *meilleur profil hémodynamique*; la **valve à deux hémi-disques ou ailettes**. C'est au médecin Vincent Gott ainsi qu'au Dr. Ronald Daggett, que l'on doit ce premier modèle de prothèse à double feuillet en 1963; la Gott-Daggett, illustrée à la figure 1.38.

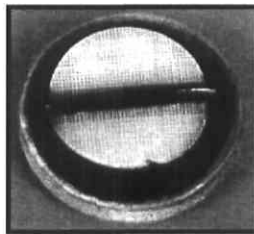


Figure 1.38 – Première prothèse valvulaire mécanique à double ailette; la Gott-Daggett butterfly. Source: <http://members.evansville.net/ict/prostheticvalveimagegallery.htm>.

Il faut ensuite attendre qu'en 1967 Dr. Bhagavant Kalke, résident en chirurgie cardiaque, propose la seconde prothèse à ailettes, la Kalke (cf. figure 1.39). Dr. Kalke avait dessiné ce modèle de prothèse en se basant sur les barrages passifs contre les marées, à 2 portes de bois, qu'il avait vu dans son Inde native. Ces portes s'ouvraient lorsque la marée baissait et se fermaient lorsqu'elle montait, pour ainsi protéger les récoltes.¹¹⁹

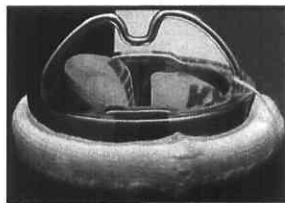


Figure 1.39 – Deuxième modèle de prothèse valvulaire mécanique à double ailette; Kalke. Source: <http://members.evansville.net/ict/prostheticvalveimagegallery.htm>.

Pour encourager le design innovateur et unique d'un des ses résidents de chirurgie cardiaque, le docteur C. Walton Lillehei, désigné « père de la chirurgie à cœur ouvert » a ensuite collaboré et supporté l'idée de son résident, le Dr. Kalke. Il aura fallu 10 ans pour développer et raffiner ce principe pour ensuite commercialiser la prothèse de ce genre la plus reconnue et encore la plus utilisée; la **St. Jude Medical®** (cf. figure 1.40). Mais une autre littérature souligne que même si la St. Jude originale ressemble beaucoup à la prothèse Kalke, elle n'est pas un direct descendant. Ce serait plutôt Xinon Chris Posis, un ingénieur, qui aurait dessiné un prototype d'une valve à 2 feuillets, avec l'aide du chirurgien Demetre Nicoloff. Sous les judicieux conseils du fondateur de la compagnie « Cardiac Pacemakers », monsieur Manny Villafana, le prototype de la valve Posis fut modifié. C'est le docteur Nicoloff qui implanta pour la première fois cette prothèse chez l'humain, le 3 octobre 1977.¹²³ Il avait ensuite été suggéré, suite à ce succès, par monsieur Villafana que leur nouvelle valve s'appellerait « Nicoloff », mais ce dernier refusa. Le nom St. Jude, saint patron des cas difficiles, sera ensuite proposé par monsieur Villafana, grâce à la guérison de son fils gravement malade.^{116;119}

Peu importe l'histoire, tous s'entendent pour dire que cette conception remarquable, couplée à l'utilisation d'un matériau plus solide, le carbone pyrolytique, a contribué à faire de cette prothèse, la valve mécanique à ailettes avec la technologie la plus avancée au monde. (www.sjm.com/documents/2002sjmannualreport.pdf) Cette prothèse est encore aujourd'hui la prothèse mécanique la plus implantée à travers le monde à cause de sa durabilité et de sa résistance. Elle est aussi reconnue pour être le « **Gold Standard** » des prothèses mécaniques à ailettes qui occupe environ 90% du marché des valves mécaniques aux États-Unis. (www.csmc.edu/pdf/Heart_Valves.pdf), (www.eucomed.be/docs/Innovation%20Pool%20-%20St%20Jude.pdf)

La solidité du carbone pyrolytique provient du fait que c'est un matériau à base de carbone obtenu par dépôt chimique à partir de la phase vapeur entre 1 200 à 1 500°C. Des particules résistantes à la chaleur, (sable ou des perles de céramique) sont suspendues dans un médium fluide sans oxygène où il y a un apport constant de gaz d'hydrocarbure, comme du propane. Le matériel à enduire est suspendu dans ce médium fluide. La chaleur sépare le

propane en éléments de carbone et d'hydrogène, c'est la pyrolyse. Ce carbone se fusionne à l'élément suspendu ainsi qu'aux particules. On doit cette invention à Jack Bokros, PhD, en 1963 qui avait la tâche de seller les joints des granules d'uranium, un carburant nucléaire.¹¹⁶ (www.eucomed.be/docs/Innovation%20Pool%20-%20St%20Jude.pdf)

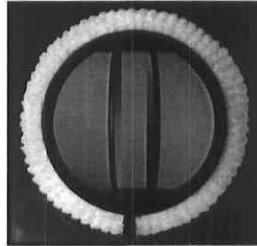


Figure 1.40 – Prothèse valvulaire aortique mécanique à 2 disques ou ailettes rotatifs; St. Jude, St. Jude Medical®. Elle demeure toujours la prothèse de ce genre la plus implantée. Source: <http://heartlab.robarts.ca/vendors/stjude.html>.

Depuis 1977 le design des prothèses St. Jude a évolué : *1)* la St. Jude HP (Hemodynamic Plus) avec un design supra-annulaire permettant l'implantation d'une prothèse légèrement plus grande, *2)* la Masters qui inclut un anneau de suture rotatif permettant au chirurgien de repositionner la prothèse, même après l'avoir suturée en place, et finalement, *3)* la St. Jude Regent qui incorpore les qualités des 2 précédentes, ce qui permet d'obtenir des performances hémodynamiques améliorées.

Plusieurs autres compagnies ont ensuite développé leurs prothèses à ailettes et la figure 1.41 en montre quelques-unes. Dans l'optique d'améliorer l'hémodynamie et de diminuer la perte de pression à travers la valve, la compagnie Medtronic a dessiné une prothèse dont l'ouverture des feuillets était parallèle, comme son nom l'indique. Ce design devait faire compétition à la très reconnue St. Jude, qui en contraste, a une ouverture de feuillets de seulement 85 degrés. Malheureusement, malgré ce design innovateur, la prothèse fut retirée rapidement du marché dès les premiers essais cliniques car le taux de thrombose était excessif.

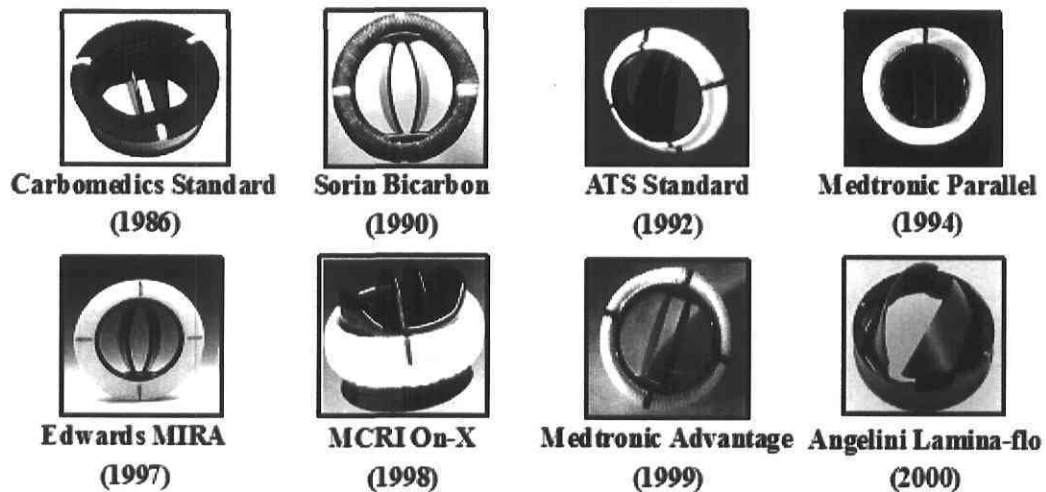


Figure 1.41 – Différents designs de prothèses valvulaires mécaniques à ailettes. Sources: <http://members.evansville.net/ict/prostheticvalveimagegallery.htm>, www.csmc.edu/pdf/Heart_Valves.pdf.

Les prothèses mécaniques à ailettes offrent sans aucun doute une *meilleure performance hémodynamique* mais elles offrent aussi un profil qui facilite l'implantation dans de petites racines aortiques.¹⁸ Malgré l'arrivée sur le marché d'autres prothèses à ailettes, la St. Jude demeure la plus utilisée et de ce fait, la compagnie St. Jude Medical a célébrée l'implantation de 1 500 000 de leurs prothèses mécaniques à travers le monde, en 2004. (www.sjm.com)

Prothèses mécaniques futuristes

Le futur du remplacement valvulaire avec des prothèses mécaniques est peut-être aussi dans le développement d'une prothèse à 3 feuillets, comme le propose l'équipe du docteur Michael Hsu, de Princeton ou une autre équipe de Taiwan (cf. figure 1.42). Testée dans un modèle *in vitro*, la prothèse de l'équipe de Taiwan simule la physiologie de la valve aortique native.¹²⁴

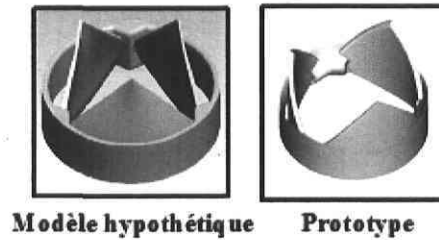


Figure 1.42 – Modèle hypothétique de prothèse mécanique à 3 feuillets, (sous analyse à Princeton, août 2005) et prototype de prothèse mécanique à 3 feuillets d’une équipe de Tawain.

Sources: www.princeton.edu/~pccm/outreach/REU2005/REU2005Presentations/hsu.pdf,
124

L’avenir est peut-être aussi dans les prothèses valvulaires à 3 feuillets flexibles faites entièrement de polymères, comme à la figure 1.43. Déjà testé chez des animaux, cette nouvelle prothèse est supérieure aux bioprothèses actuelles, en terme de durabilité. De plus, l’utilisation de polymères stables biologiquement fait en sorte qu’il n’est pas nécessaire d’anticoaguler les animaux. D’autres études animales sont requises pour confirmer ces avantages.¹²⁵

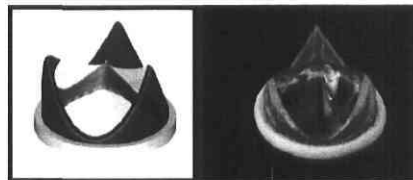


Figure 1.43 – Modèle dessiné à l’ordinateur et photo de la valve ADIAM® en polycarbonateurethane. Source: ¹²⁵.

1.6.1.2 Les substituts biologiques

Le remplacement de valves avec des **substituts biologiques** est devenu une option clinique lorsque les docteurs Donald Ross et Barratt-Boyes ont décrit pour la première fois, un RVA avec une homogreffe, au début des années 1960.^{126;127} L'histoire du docteur Ross est particulière et mérite d'être racontée. Son mentor, Dr. Lord Brock, l'avait incité à récupérer des valves ainsi que des aortes humaines et de les garder au congélateur pour poursuivre des études pionnières sur l'implantation d'homogreffes chez des animaux de laboratoire. Un jour, pendant une chirurgie où Dr. Ross tentait de décalcifier une valve aortique chez un patient, toute la valve s'est désintégrée et est partie dans l'aspirateur chirurgical! À ce moment, il n'y avait pas de prothèse valvulaire en Angleterre et la seule valve disponible commercialement, la Starr-Edwards, était aux États-Unis. Ils ont donc pris une des valves humaines stockées pour remplacer la valve perdue. Initialement, la valve devait être en place jusqu'à ce qu'une prothèse mécanique puisse être importée. Mais le patient allait si bien que Dr. Ross a continué d'implanter des homogreffes. Quelques années plus tard, il avait également trouvé que les homogreffes aortiques se comportaient bien en position pulmonaire. La découverte a conduit à une importante étape de la chirurgie valvulaire; la procédure de Ross, en 1967 (voir la chirurgie de Ross). (www.sts.org/file/chapt10_rev.pdf)

Bien que la notion de bioprothèses revient au Dr. Alain Carpentier,¹²⁸ c'est aux docteurs Carlos G. Duran et Alfred J. Gunning d'Angleterre que l'on doit le premier RVA avec une valve de porc, en 1964.¹²⁹ (www.sts.org/file/chapt10_rev.pdf) Inspiré par les travaux de Ross et Barratt-Boyes, le docteur Carpentier voulait également amasser des homogreffes. Mais le plus grand défi de ce chirurgien de Paris, fut la loi française qui ne permettait pas de prélever de tissus sur des cadavres durant les 48 heures suivant le décès, afin de permettre à la famille de s'opposer éventuellement au prélèvement. Et de toute évidence, après 48 heures, la plupart des homogreffes collectées étaient infectées. Après quelques mois de maigre récolte, le Dr. Carpentier a donc commencé la collecte de valves animales. Il fut donc l'instigateur du concept de la bioprothèse, une prothèse fabriquée à partir de tissu d'origine biologique, non-viable préservé avec du glutéaldéhyde. Le but premier de ce type de substitut biologique était de diminuer les complications associées à la thromboembolie et au besoin d'anticoagulants des prothèses mécaniques.¹⁸

Prothèses à base de tissus humains

Dans la quête de meilleurs substituts valvulaires biologiques, plusieurs approches ont été testées à la fin des années soixante. Les premières regroupent les greffes autologues de *fascia lata*,¹³⁰⁻¹³² de péricarde,^{133;134} ou de péritoine¹³⁵ à même le patient, dans la salle d'opération. La procédure étant techniquement trop exigeante, cette approche a rapidement été abandonnée. Des homogreffes de *dura mater* (le tissu entourant le cerveau et la colonne vertébrale), obtenues chez des patients en bonne santé décédés d'un accident, ont également été utilisées pour la construction de bioprothèses.¹³⁶ Bien que plus de 500 patients ont reçu ce type de bioprothèse, cette approche fut également abandonnée.¹³⁷

Première génération

La première bioprothèse disponible commercialement a été la Hancock® Standard de Medtronic, une bioprothèse fabriquée à partir de feuillets d'une valve porcine. Peu de temps après l'introduction de l'Hancock, Dr. Carpentier a introduit une autre prothèse porcine; la Carpentier-Edwards Standard, fabriquée par Edwards Lifesciences. Décrite comme la première génération de bioprothèses, ces valves porcines sont fixées avec du glutéraldéhyde à forte pression (contre-pression de 80 mm Hg) et n'ont aucun autre traitement (cf. figure 1.44). Cette fixation à forte pression maintenait les feuillets de la valve en position fermée.¹³⁸

L'Hancock MO, pour Modified Orifice, est une version composée de deux valves porcines puisque chez le porc, ainsi que chez tous les animaux quadrupèdes, le feuillet coronarien droit de la valve aortique comporte un faisceau musculaire, ce qui le rend plus rigide que les 2 autres feuillets. Ce feuillet présente donc une ouverture limitée et par conséquent, les prothèses de petites tailles, (19 et 21 mm) peuvent être modérément sténosante. Ainsi, dans l'orifice modifié, ce feuillet coronarien droit est remplacé par un feuillet provenant d'une autre valve ne comportant pas de faisceau musculaire. Cela améliore grandement l'ouverture de la valve et de toute évidence, offre un meilleur profil hémodynamique. (www.csmc.edu/pdf/Heart_Valves.pdf)

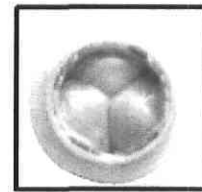
La durabilité de la première génération de bioprothèses porcines fut environ de 10 à 12 ans. La calcification était la principale cause de cette détérioration à long terme, ce qui entraînait une sténose ou une déchirure des feuillets valvulaires.¹³⁹ Plusieurs années de recherches et d'efforts ont été nécessaires pour comprendre que c'est la fixation au glutéraldéhyde et la mort cellulaire qu'elle entraîne qui causent la calcification. En effet, pour préserver et fixer le tissu valvulaire, les bioprothèses, autant bovines que porcines sont traitées avec du glutéraldéhyde. Cet agent fixateur a pour rôle de **1)** stériliser le tissu, **2)** rendre le tissu biologiquement compatible en prévenant les réactions antigéniques et **3)** stabiliser les interactions moléculaires entre les fibres de collagène, ce qui a pour effet d'augmenter la durabilité. Mais le désavantage majeur de la fixation, c'est la destruction des membranes cellulaires et par le fait même, de la barrière naturelle de phospholipides. Cette barrière étant détruite, un influx majeur de calcium envahit la cellule. La combinaison du phosphate des membranes des différents organelles donnent de l'apatite (phosphate de calcium), un composant majeur de la minéralisation.^{140;141} C'est pour cette raison que les substituts valvulaires de la seconde génération seront traités pour enlever le phosphore et ainsi potentiellement prévenir la formation de phosphate de calcium. (www.touchbriefings.com/pdf/952/Thiene_edit.pdf, www.csmc.edu/pdf/Heart_Valves.pdf)



**Hancock® Standard porcine
(1969)**



**Carpentier-Edwards Standard porcine
(1971)**



**Hancock® MO
(1978)**

Figure 1.44 – Première génération de bioprothèses. Sources: www.medtronic.com, www.edwards.com.

Deuxième génération

Dans la seconde génération de bioprothèses (cf. figure 1.45), il y a eu 3 changements majeurs ayant pour objectif d'améliorer la durabilité à long terme; **1)** la fixation au glutéraldéhyde se faisait à basse ou en absence de pression, **2)** le tissu était traité avec des agents anti-calcifiant, (traitement XenoLogiX™ pour les prothèses de la compagnie Edwards et T6 pour celles de Medtronic), et **3)** l'armature était plus flexible et amincie, ce qui permettait de diminuer le stress sur les commissures, l'endroit où les bioprothèses de première génération se détérioraient le plus rapidement.¹³⁸ Les premières valves biologiques supra-annulaires furent également introduites (Carpentier-Edwards S.A.V.™, l'Hancock II et la Carpentier-Edwards Perimount® Magna™).

C'est la prothèse Intact® de Medtronic qui a été traitée pour la première fois par une simple immersion dans le glutéraldéhyde.¹⁴² Une des caractéristiques indésirables de ce traitement, est la redondance des feuillets valvulaires, ce qui résulte en des gradients transvalvulaires plus élevés. La dépressurisation de la prothèse amène en effet, l'effondrement de la racine aortique d'environ 35%, et par conséquent, les feuillets valvulaires ajustés pour ouvrir et fermer correctement dans un anneau pressurisé, ne s'ajustent plus dans un anneau fixe, 35% plus petit. Ce phénomène peut tout de même être résolu facilement en dilatant la racine aortique lors de la fixation. La troisième génération de bioprothèses (Medtronic Mosaic et Freestyle) incorpore cette caractéristique.^{138;143;144}

Malgré les problèmes de durabilité des valves péricardiques de première génération (Ionescu-Shiley et Hancock à feuillets péricardiques), celles de la seconde génération occupent aujourd'hui une très grande part du marché (environ 40% des bioprothèses aux États-Unis).

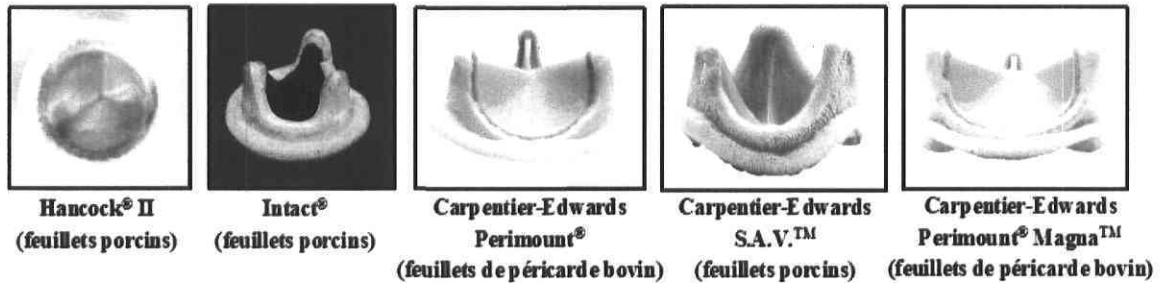


Figure 1.45 – Quelques prothèses de la deuxième génération de bioprothèses. La Medtronic Intact® se distingue car son agent pour retarder la calcification (Toluidine Blue) est bleu, ce qui explique sa couleur. Sources: www.medtronic.com, www.edwards.com.

Les modifications dans le traitement des bioprothèses de la deuxième génération ont porté fruit. En effet, on a constaté une augmentation de la durabilité d'environ 4 à 5 ans comparativement à celles de la première génération. Après 15 ans, près de tous les patients ≥ 65 ans ne présentaient aucun signe de défaillance de leurs bioprothèses, ce qui est près du double de la durabilité des bioprothèses de la première génération. Un autre mode de détérioration structurelle a été récemment suggéré. Un processus similaire à l'athérosclérose avec infiltration de lipides et de cellules inflammatoires.¹⁴⁵⁻¹⁴⁷ (www.touchbriefings.com/pdf/952/Thiene_edit.pdf, 2004)

Troisième génération

La compagnie Medtronic a ensuite introduit une des dernières bioprothèses à armature : la Mosaic®. Elle incorpore les qualités des 2 valves précédentes; l'Intact et l'Hancock II. Avec les bioprothèses sans armature, elles constituent la troisième génération de bioprothèses (cf. figure 1.46). Cette dernière génération comporte 3 caractéristiques; **1)** la fixation physiologique™ (une des marques de commerce de la compagnie Medtronic), **2)** le traitement du tissu à l'acide alpha amino-oléique (AOA®), et **3)** soit une armature flexible ou l'absence d'armature.

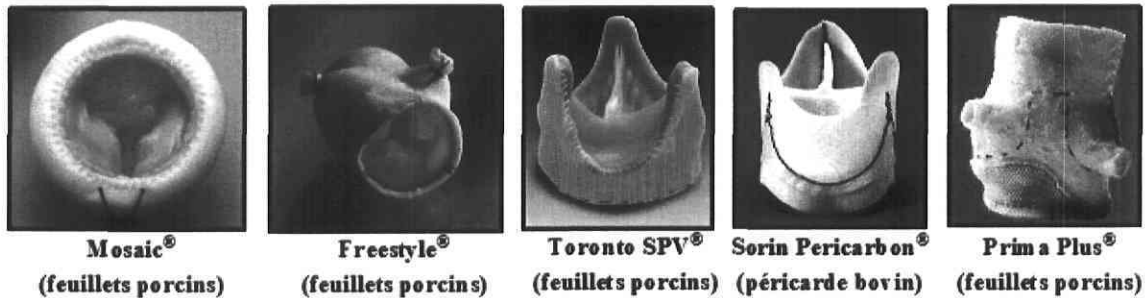


Figure 1.46 – Quelques prothèses de la troisième génération de bioprothèses. Sources: www.medtronic.com, www.sjm.com, www.sorin-cid.com et www.edwards.com.

La fixation physiologique (cf. figure 1.47) consiste à fixer les feuillets valvulaires à zéro de pression, pendant que la racine est pressurisée à environ 40 mm Hg, ce qui maintient le gradient de pression à travers les feuillets à zéro.¹³⁸



Figure 1.47 – Méthode de fixation physiologique™. Pressurisation simultanée de l'entrée ainsi que de la sortie d'une bioprothèse laissant les feuillets valvulaires flotter librement dans un environnement ayant zéro différence de pression. Source: www.medtronic.com.

Le traitement AOA (acide alpha amino-oléique) a pour but premier de réduire l'accumulation de calcium. Développé par la compagnie Biomedical Design et exclusif à la compagnie Medtronic, le traitement AOA utilise un acide aminé α -oléique (C18, synthétisé par l'acide oléique). Une façon dont le traitement à l'AOA pourrait interférer avec le processus de calcification serait en neutralisant le groupe aldéhyde libre du glutéraldéhyde. L'autre mécanisme serait en diminuant la diffusion des ions de calcium à travers les tissus traités, mais le tout n'est pas encore démontré cliniquement. (www.medtronic.com)

Bioprothèses sans armature

Une des avancées majeures des bioprothèses de la troisième génération est l'arrivée de **bioprothèses sans armature**. C'est dans la quête constante d'une amélioration de la performance hémodynamique, que l'idée de développer une bioprothèse sans armature est

née. Théoriquement, en enlevant l'armature ainsi que l'anneau de suture, ceci assurait une plus grande aire valvulaire pour le passage du flot sanguin. Le développement des bioprothèses sans armature avait aussi pour but de réduire le stress, et par le fait même, accroître la durabilité de la prothèse. Il était, en effet, postulé que la racine aortique naturelle pouvait s'avérer une « armature » plus efficace, permettant la dissipation du stress mécanique pendant la fermeture des feuillets.¹⁴⁸ C'est avec ces connaissances que le chirurgien torontois Tirone David, en 1988, avait développé une bioprothèse sans armature, la Toronto SPV.¹⁴⁹

Les bioprothèses sans armature ont des aires valvulaires effectives d'environ 10 à 30% supérieures comparativement aux bioprothèses avec armature. Elles permettent donc une amélioration postopératoire de la fonction systolique ventriculaire gauche supérieure comparativement aux bioprothèses avec armatures chez les patients avec fonction ventriculaire gauche diminuée.^{150;151} Le seul inconvénient, c'est qu'elles sont techniquement plus difficiles à implanter et en général requièrent 10 à 15 minutes de plus à l'insertion, pour des mains expérimentées, comparativement aux bioprothèses avec armatures.¹⁵²

Prothèses autologues

Le concept de prothèses de péricarde autologue a également refait surface dernièrement (cf. figure 1.48). Le principe demeure le même qu'originellement; un ensemble est utilisé pour fabriquer une prothèse avec armature à partir du péricarde du patient, dans la salle d'opération. Malheureusement, le péricarde devait être traité avec du glutaraldehyde pour empêcher la formation de tissu cicatriciel, ce qui diminuait grandement l'avantage théorique de ce tissu autologue.^{153;154} Bien que le concept original de prothèses autologues ne soit pas très recommandé,¹⁵⁵ certains proposent cette approche pour la réparation valvulaire.^{138;156;157}

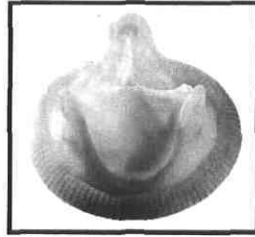


Figure 1.48 – Prothèse valvulaire aortique avec armature d’origine autogénique. Construite à même le péricarde du patient par le chirurgien, dans la salle d’opération. Source: www.members.evansville.net.

Homogreffes

Les **homogreffes ou allogreffes**, utilisées depuis plus de 30 ans, sont des valves qui proviennent de cadavres humains (cf. figure 1.49). Elles sont stérilisées et conservées dans une solution de fixation ou cryopréservées dans l’azote liquide. Certaines homogreffes sont viables et proviennent de donneurs d’organes. En général, il n’y a pas de problème de rejet de la valve et les patients n’ont pas besoin de prendre une thérapie immunosuppressive. Ces substituts ont des performances hémodynamiques exceptionnelles mais comme tous les substituts biologiques, ils dégènèrent. La grande limitation est leur disponibilité. Chez les insuffisants cardiaques, elles offriraient un meilleur pronostic à long terme comparativement aux substituts mécaniques.¹⁵⁸

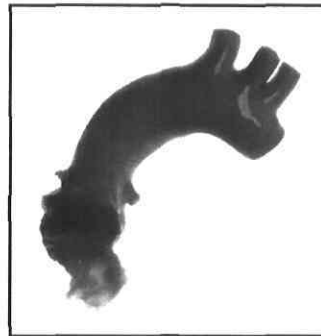


Figure 1.49 – Homogreffe aortique. Source: CryoLife®, Inc.

Chirurgie de Ross

Décrite pour la première fois par Donald **Ross** en 1967,¹⁵⁹ la chirurgie qui porte son nom constitue à remplacer la valve aortique malade d’un patient par sa propre valve pulmonaire, qui elle à son tour, est remplacée par une homogreffe pulmonaire, comme l’illustre la figure 1.50. L’avantage majeur de cette technique est que le patient reçoit une valve vivante en

position aortique. L'espoir est que chez l'enfant, cette valve va continuer à grandir. Les autres bénéfices sont une meilleure performance hémodynamique et une meilleure durabilité. Outre le fait que cette procédure implique le remplacement de 2 valves, ce qui augmente le risque chirurgical, le désavantage majeur est la détérioration précoce de l'homogreffe pulmonaire chez certains patients.¹⁶⁰ Il est important aussi de souligner que la procédure est complexe et demande des habilités techniques considérables.

Les patients ayant une valve aortique bicuspide seraient également de moins bons candidats pour ce type de chirurgie vu le taux plus élevé de changements dégénératifs dans la média de l'aorte ascendante et de l'artère pulmonaire principale. Ceci augmenterait la fréquence de dilatation de la racine aortique et de l'autogreffe pulmonaire.^{161;162} Par contre, certains auteurs pensent que cette chirurgie est la meilleure solution pour les enfants avec une malformation congénitale car la valve remplacée offre le potentiel de grandir.¹⁶³

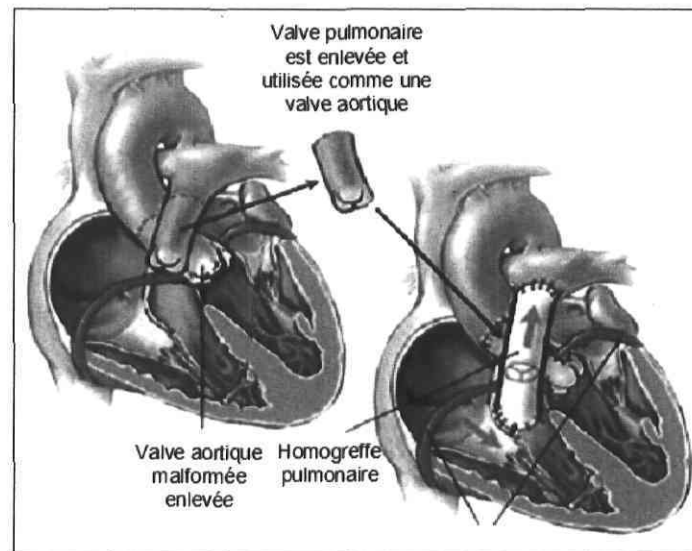


Figure 1.50 – La procédure de Ross.

Bien qu'encore au stade de développement, le génie tissulaire est l'une des nouvelles approches au remplacement valvulaire et a pour but de développer des substituts valvulaires « vivants ».

1.6.2 Complications associées aux différents substituts valvulaires

Le tableau 1.5 résume les avantages et inconvénients des différents substituts valvulaires. Il est important de rappeler que le substitut idéal devrait avoir ces 4 qualités;

- 1) une faible thrombogénicité,
- 2) une excellente durabilité (maintien de sa performance pour toute la vie du patient),
- 3) une excellente implantabilité et finalement
- 4) une excellente performance hémodynamique.

Malheureusement, comme l'indique le tableau 1.5, aucun substitut ne possède ces 4 qualités.

Critères	Mécanique	Bioprothèse avec armature	Bioprothèse sans armature	Homogreffe	Autogreffe
Implantabilité	+	+	-	-	-
Durabilité	+	-	-?	-	+
Thrombogénicité	-	+	+	+	+
Performance hémodynamique	+/-	-	+	+	+
Résistance à l'infection	-	+/-	+/-	+	+
Possibilité de croissance	-	-	-	-	+
Disponibilité	+	+	+	-	-

Tableau 1.5 – Avantages et inconvénients des différents types de substituts valvulaires.

Le problème majeur avec les **substituts biologiques**, quels qu'ils soient, est leur courte longévité. Ces substituts se détériorent, un peu comme les valves natives le font, mais à une plus grande vitesse. La calcification dystrophique était le trouble majeur des bioprothèses. La connaissance des mécanismes pathogéniques a permis le développement de plusieurs stratégies qui ont permis de diminuer la minéralisation, augmentant donc de façon importante la durabilité.

L'âge du patient à l'implantation doit d'ailleurs être pris en compte car il est reconnu que les jeunes patients calcifient leurs bioprothèses à un rythme beaucoup plus important que les patients plus âgés (> 70 ans). Les bioprothèses ont en général besoin d'être remplacées dans les 10 à 15 ans suivant l'implantation, ou plus tôt chez les plus jeunes patients. Selon les dernières recommandations de l'American College of Cardiology (ACC) et de l'American Heart Association (AHA), les patients âgés de plus de 65 ans devraient recevoir une bioprothèse car les risques de détérioration sont plus faibles et les risques liés à l'anticoagulation sont plus élevés dans cette population.⁹⁵ Cette stratégie comporte tout de même le risque d'une seconde opération chez les patients vivant au-delà de l'âge de 80 ans avec une mortalité et morbidité plus élevée pour une seconde opération à cet âge.¹¹⁴

Le principal avantage des **prothèses mécaniques** est leur longévité (durabilité) comparativement aux substituts valvulaires biologiques. Par contre, l'inconvénient majeur des valves mécaniques est le haut risque thrombogénique et thromboembolique, ce qui oblige les patients à prendre des anticoagulants pour le reste de leur vie, augmentant considérablement le risque d'hémorragie. L'équilibre entre la protection anti-thrombotique et les saignements est en général assuré par le maintien d'un « International Normalized Ratio (INR) » à 2,5 (2 à 3) pour les patients ayant une prothèse à ailettes en position aortique.¹⁶⁴

L'INR se calcule selon la formule suivante;

$$INR = \left(\frac{\text{Temps de prothrombine du patient}}{\text{Temps moyen normal de prothrombine}} \right)^{ISI},$$

où l'ISI est l'indice international de sensibilité, une comparaison de la réaction du réactif de thromboplastine de chaque laboratoire à celle d'un réactif étalon (établi par l'Organisation Mondiale de la Santé), auquel on a attribué arbitrairement un ISI de 1.¹¹³ Le risque accru d'événements thromboemboliques ou thrombotiques est relié à la thrombogénicité des matériaux de la prothèse, la séparation et la stagnation du flot sanguin. De plus, les substituts mécaniques causent plus de dommages à cause de l'élévation du taux de cisaillement sur les éléments sanguin, ce qui provoque l'activation des plaquettes et la

libération subséquente de facteurs thrombogéniques.¹⁶⁵ Il est donc important de soupeser le risque associé au traitement anticoagulant par rapport au risque associé à la réopération avant de sélectionner un type de prothèse. Ce choix doit être effectué en prenant en compte les caractéristiques individuelles du patient et en particulier son âge.¹¹⁵ Soulignons qu'au niveau mondial, les prothèses mécaniques sont les plus communément implantées.¹⁵²

Un autre inconvénient que présentent les prothèses mécaniques est l'hémolyse. Bien que la dysfonction des valves mécaniques soit moins commune, l'anneau peut être le siège de la formation d'un pannus ou d'un thrombus gênant l'ouverture ou la fermeture des clapets.

En résumé, le RVA n'est pas une panacée. Lorsqu'on effectue un RVA, on remplace en fait une maladie valvulaire aortique sévère par une autre maladie qu'on espère moins sévère c'est-à-dire la prothèse.^{165;166} Chaque type de substitut valvulaire cause des complications et aucun ne performe aussi bien qu'une valve native normale. L'hémodynamie des différents substituts valvulaires est souvent sous optimale. De plus, les prothèses amènent un risque de thromboembolie, thrombose, endocardite infectieuse, dégénération tissulaire et structurelle, défaillance de la prothèse, régurgitation périvalvulaire et d'hémorragie si une thérapie anticoagulante est requise. En moyenne, le risque de complications sérieuses reliées à la prothèse est estimé entre 1 et 2% par année.^{166;167} Tous ces risques inhérents aux différents substituts valvulaires font que les recommandations actuelles suggèrent d'attendre l'apparition des symptômes avant d'effectuer le RVA (tableau 1.4).

1.6.2.1 La disproportion patient-prothèse

Une des complications inhérentes au remplacement valvulaire est la disproportion patient-prothèse (DPP), c'est-à-dire lorsque l'aire valvulaire effective du substitut valvulaire est trop petite en relation avec la taille du patient.^{168;169} C'est Rahimtoola en 1978, qui a été le premier à décrire le phénomène : « *La disproportion patient-prothèse peut être considérée présente lorsque l'aire valvulaire effective de la prothèse, après insertion chez le patient, est plus petite que celle d'une valve aortique humaine normale* ». ¹⁷⁰

La physiopathologie de la DPP repose sur le concept qu'une prothèse trop petite par rapport à la surface corporelle du patient peut produire des gradients transvalvulaires anormalement élevés, bien que la prothèse fonctionne normalement. Ceci peut avoir des conséquences nuisibles similaires à celles de la SA native. Les gradients transvalvulaires observés sont reliés non seulement à l'aire valvulaire effective (AVE) mais aussi au débit transvalvulaire. L'équation suivante décrit la relation entre le gradient transvalvulaire, le débit et l'aire valvulaire effective.

$$\text{Gradient transvalvulaire} = \frac{\text{Débit transvalvulaire}^2}{k \times \text{AVE}^2}$$

Ainsi pour éviter la présence de gradient transvalvulaire élevé, l'AVE doit être proportionnelle au débit transvalvulaire. Au repos, le débit transvalvulaire est relié au débit cardiaque, lequel est essentiellement déterminé par la surface corporelle. Comme le démontre bien cette équation, le paramètre le plus fiable pour estimer la performance hémodynamique d'une prothèse est donc l'AVE. Par ailleurs, lors d'un effort, l'augmentation du débit transvalvulaire va provoquer une importante élévation du gradient transvalvulaire vu que ce dernier est une fonction carrée du débit.

Sur la base de ces conditions physiologiques, Dumesnil *et al.* ont proposé de définir la DPP à partir de **l'aire valvulaire effective (AVE) de la prothèse** indexée par la surface corporelle du patient.^{168;169} La figure 1.51 illustre que la relation entre l'AVE indexée et le gradient moyen est curvilinéaire et que les gradients augmentent de manière exponentielle quand l'AVE indexée est $\leq 0,8-0,9 \text{ cm}^2/\text{m}^2$. En se basant sur cette relation, une AVE indexée $\leq 0,85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ est généralement considérée comme le seuil pour la DPP.^{168;169;171;172}

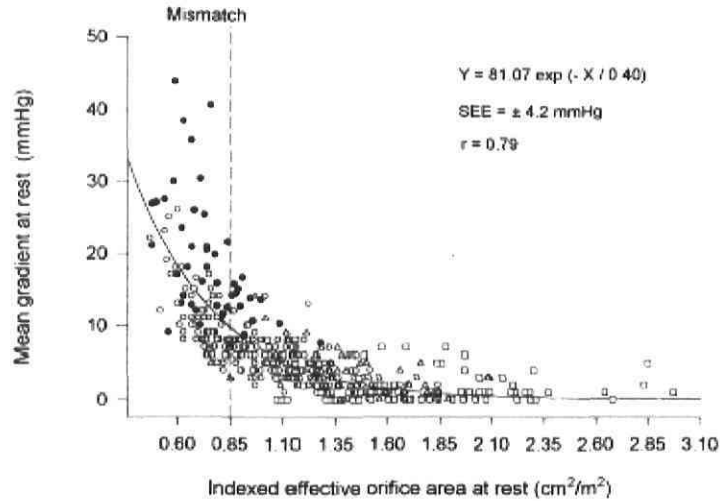


Figure 1.51 – Corrélation entre l’aire valvulaire effective (AVE) indexée et le gradient transvalvulaire moyen au repos chez des patients ayant une bioprothèse avec armature (n = 51; ●), une bioprothèse sans armature (n = 194; ○), une homogreffe (n = 55; Δ), ou une autogreffe pulmonaire (n = 96; □). Plusieurs points se superposent. Source: ¹⁷².

Il est important de noter que cette définition correspond à une DPP modérée. La **DPP sévère** est, en général, définie par une **AVE indexée $\leq 0,65 \text{ cm}^2/\text{m}^2$** , tandis que la DPP est considérée **absente ou légère et donc non significative** sur le plan clinique lorsque l’AVE **$> 0,85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$** (cf. tableau 1.6).

Sévérité de la DPP		Aire valvulaire effective indexée (cm^2/m^2)
Absente / Légère (non significative)		$> 0,85$
	Modérée	$\leq 0,85$ et $> 0,65$
	Sévère	$\leq 0,65$

Tableau 1.6 – Critères de sévérité de la DPP.

La DPP modérée est présente chez 20 à 70% des patients subissant un RVA tandis que la prévalence de la DPP sévère varie de 2 et 11%, dépendant des séries.¹⁷¹⁻¹⁸¹ La forte prévalence de la DPP peut s’expliquer principalement par 2 raisons. Premièrement, comme

la principale cause de RVA est la SA « dégénérative », il n'est pas rare de voir une calcification massive de l'anneau aortique. La calcification de l'anneau et de la racine aortique couplée à une forte hypertrophie ventriculaire gauche peut limiter grandement la taille du substitut implantée. Deuxièmement, lorsque la prothèse est insérée à l'intérieur de l'aorte et qu'elle est munie d'une armature, l'AVE de la prothèse sera nécessairement plus petite que celle de la valve native normale.

Plusieurs études ont démontré, en utilisant l'AVE indexée, l'impact néfaste de la DPP sur les événements cliniques suite au RVA. La DPP est associée à une moins bonne amélioration de l'état symptomatique et de la classe fonctionnelle,¹⁷³ une moindre régression de l'hypertrophie ventriculaire gauche,^{179;182} une détérioration de la fonction ventriculaire gauche systolique¹⁷³ et plus d'événements cardiaques tardifs.^{176;183} La DPP pourrait éventuellement prédisposer à des complications hémorragiques. En effet, des études ont démontré que la persistance d'un gradient transvalvulaire élevé, et par conséquent un taux de cisaillement élevé, provoquerait une détérioration du facteur Von Willebrand chez les patients ayant une DPP.^{184;185}

Il demeure cependant une controverse en ce qui concerne l'impact de la DPP sur la survie à court et à long terme. Rao *et al.* ont rapporté que la DPP a un impact sur la mortalité opératoire et sur la mortalité reliée à la prothèse à 12 ans.¹⁷⁵ Cependant, l'impact sur la mortalité opératoire n'a pas été confirmé par l'analyse multivariée. De plus, d'autres auteurs ont, au contraire, rapporté l'absence d'association entre la DPP et la mortalité postopératoire.¹⁸⁶⁻¹⁹⁰ Il faut toutefois souligner que ces derniers auteurs n'ont pas utilisé l'AVE indexée pour définir la DPP et évaluer son impact clinique. Ces auteurs ont en effet proposé de définir la DPP en utilisant l'aire valvulaire géométrique (AVG) indexée par la surface corporelle du patient. L'AVG est basée sur la mesure *ex vivo* du diamètre interne de la prothèse. Cependant, le critère utilisé pour cette mesure diffère beaucoup d'un type de prothèse à l'autre. L'AVG surestime de façon importante l'AVE, c'est-à-dire l'aire physiologique.¹⁹¹ De plus, le degré de surestimation varie considérablement d'un type de prothèse à l'autre. Bien que cet indice est plus facile à mesurer, l'utilisation de celui-ci ne permet pas l'identification des patients ayant des gradients élevés en postopératoire, comme

le montre bien le panneau A de la figure 1.52. En effet, contrairement à l'AVE indexée, (panneau B, figure 1.52), l'AVG indexée ne présente pas de corrélation avec le gradient transvalvulaire. Cet indice n'est donc pas valide pour identifier la DPP et caractériser sa sévérité et son impact clinique.¹⁹¹⁻¹⁹³

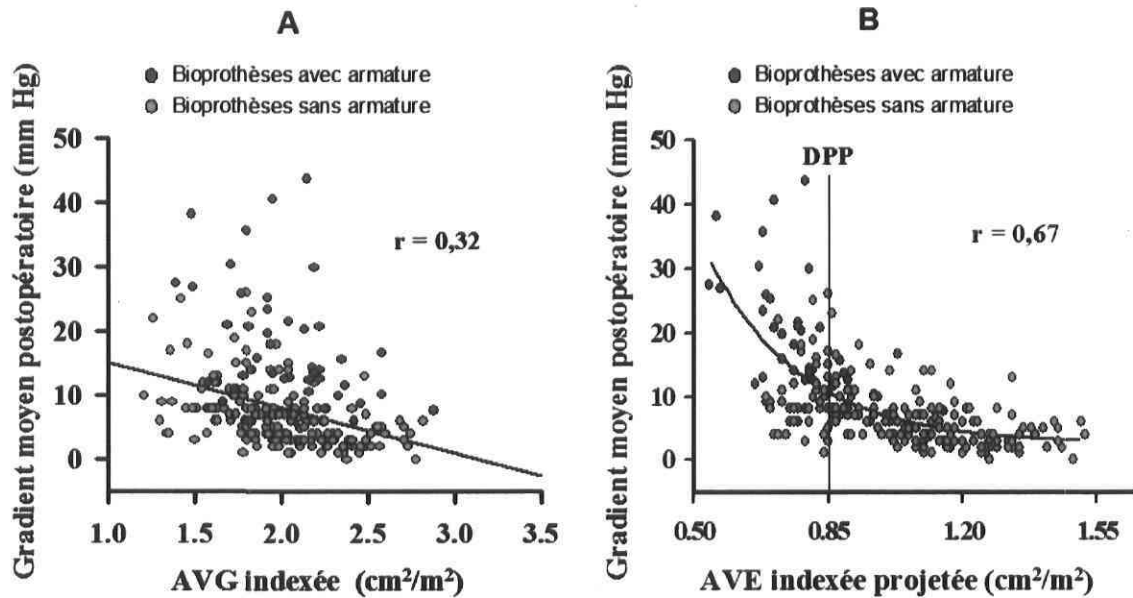


Figure 1.52 – Corrélation entre le gradient transvalvulaire moyen postopératoire au repos et les paramètres calculés au moment de l'opération.

A : L'aire valvulaire géométrique (AVG) indexée. B : L'aire valvulaire effective (AVE) indexée projetée. Modifié de :¹⁹².

La DPP peut être prédite au moment de l'opération. Ce sont les docteurs Pibarot et Dumesnil en 2001, qui ont démontré pour la première fois, en utilisant l'AVE indexée projetée de la prothèse au moment de l'opération, que la DPP pouvait être prédite avec une bonne sensibilité et spécificité (cf. figure 1.52, panneau B). Le calcul de l'AVE indexée projetée est effectué à partir des valeurs normales de référence de l'AVE pour le type et la taille de la prothèse qui doit être implantée et la surface corporelle du patient. Par exemple, selon le tableau 1.7, la bioprothèse Mosaic de taille 19 mm a une AVE projetée de 1,20 cm².

Taille de la prothèse (mm)	19	21	23	25	27	29
Bioprothèses avec armature						
Medtronic Intact ¹⁶⁸	0,85	1,02	1,27	1,40	1,66	2,04
Medtronic Mosaic ¹⁴⁴	1,20	1,22	1,38	1,65	1,80	2,00
Hancock II ^{172;194}	-	1,18	1,33	1,46	1,55	1,60
Carpentier-Edwards Perimount ^{172;195}	1,10	1,30	1,50	1,80	1,80	-
Bioprothèses sans armature						
Medtronic Freestyle ^{172;196}	1,15	1,35	1,48	2,00	2,32	-
St. Jude Medical Toronto SPV(SJM*) ¹⁷²	-	1,30	1,50	1,70	2,00	2,50
Prima Edwards ¹⁹⁷	0,80	1,10	1,50	1,80	2,30	2,80
Prothèses mécaniques						
Medtronic-Hall ^{198;199}	1,19	1,34	-	-	-	-
Medtronic Advantage ²⁰⁰	-	1,65	2,17	2,80	3,32	3,90
St. Jude Medical Standard ^{172;201}	1,04	1,38	1,52	2,08	2,65	3,23
St. Jude Medical Regent ²⁰²	1,50	2,00	2,40	2,50	3,60	4,80
MCRI On-X ²⁰³	1,50	1,70	2,00	2,40	3,20	3,20
Carbomedics ^{172;204}	1,00	1,54	1,63	1,98	2,41	2,63

Tableau 1.7 – Valeurs de références pour l'aire valvulaire effective de différentes prothèses. Les aires valvulaires effectives représentent les valeurs moyennes disponibles dans la littérature. *Données provenant de St. Jude Medical.

Si cette prothèse, Mosaic 19, est implantée chez un patient avec une surface corporelle (SC) de 1,80 m², son AVE indexée projetée sera de 0,67 cm²/m², comme l'indique la figure 1.53. Cela correspondrait donc à une DPP modérée, selon le tableau 1.6.

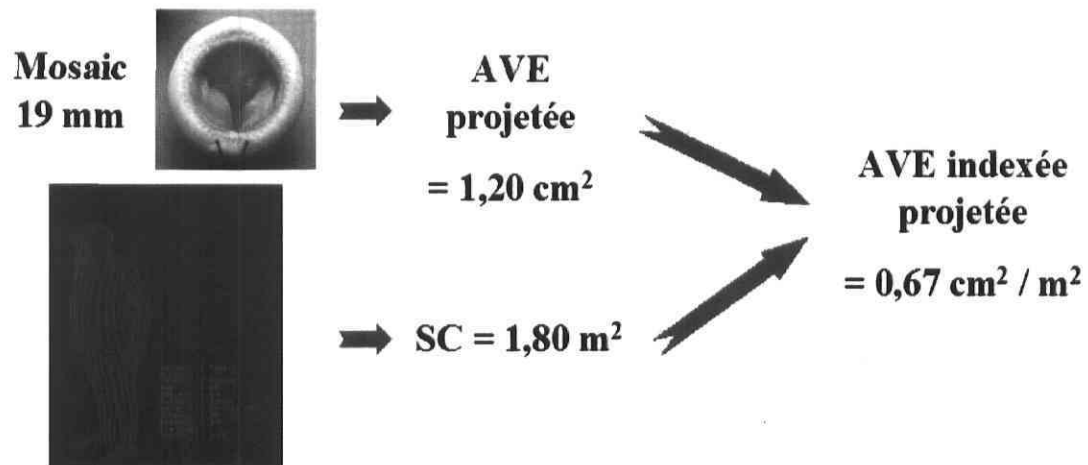


Figure 1.53 – Exemple de calcul de l’AVE indexée projetée pour une bioprothèse Mosaic 19 mm chez un patient ayant une surface corporelle de 1,80 m².

Comme le démontre la figure 1.52 panneau B, il y avait une très bonne corrélation entre l’AVE indexée projetée estimée au moment de l’opération et le gradient transprothétique mesuré par échocardiographie Doppler 1 an après l’opération. Il n’est pas étonnant que le coefficient de corrélation ($r = 0,67$) soit légèrement inférieur à celui obtenu en utilisant l’AVE indexée mesurée directement chez chacun des patients après l’opération ($r = 0,79$) de la figure 1.51. Cela est vraisemblablement dû à la variabilité des conditions hémodynamiques. Néanmoins, la relation indique clairement que la plupart des patients avec un gradient élevé en postopératoire auraient pu être identifiés au moment de l’opération sur la base d’une AVE indexée projetée inférieure à 0,85 cm²/m². Par contre, l’AVG indexée ne peut pas être utilisée pour identifier les patients ayant des gradients élevés à cause de la DPP (cf. figure 1.52, panneau A).

Le tableau 1.8 démontre bien que l’AVE indexée projetée est de loin le meilleur indice pour détecter la DPP.

Indices pour détecter la DPP	Sensibilité (%)	Spécificité (%)
AVE indexée projetée $\leq 0,85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$	73	80
AVG indexée $\leq 0,85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$	46	85
Taille de la prothèse $\leq 21 \text{ mm}$	35	84

Tableau 1.8 – Sensibilité et spécificité de 3 indices utilisés pour détecter la disproportion patient-prothèse. Source : ¹⁹².

Contrairement à la plupart des autres facteurs de risque de morbidité et de mortalité postopératoires, la DPP est un facteur modifiable et peut largement être évitée en utilisant une stratégie prospective au moment de l'opération. Cette stratégie a été proposée par les docteurs Pibarot et Dumesnil¹⁷² et elle peut être résumée comme ceci :

Étape 1 - Calculer la surface corporelle du patient en prenant son poids en kg et sa taille en cm avec la formule suivante :

$$\text{Surface corporelle} = \left([\text{Poids}_{\text{kg}}]^{0,425} \times [\text{Taille}_{\text{cm}}]^{0,725} \right) \times 0,007184$$

Étape 2 – Déterminer l'AVE minimale que doit avoir la prothèse à implanter pour éviter la DPP : multiplier la surface corporelle par l'objectif désiré pour l'AVE indexée, c'est-à-dire $0,85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$. Par exemple, pour un patient ayant une SC de $1,80 \text{ m}^2$: $1,80 \text{ m}^2 \times 0,85 \text{ cm}^2/\text{m}^2 = 1,53 \text{ cm}^2$, ce qui correspond à l'AVE minimale pour éviter la DPP.

Étape 3 – Choisir la prothèse à la lumière des résultats obtenus à l'étape 2 en utilisant les valeurs de références pour les différents types et tailles de prothèses (cf. tableau 1.7). Par conséquent, l'AVE de la prothèse à implanter dans l'exemple choisi devrait être $> 1,53 \text{ cm}^2$ pour complètement éviter la DPP. De plus, il faut mentionner que la plupart des manufacturiers de prothèses ont produit des chartes qui indiquent l'AVE indexée projetée pour les différents niveaux de surfaces corporelles et de tailles de prothèses.

Si à la lumière de l'AVE indexée projetée, on anticipe un risque de DPP, les options suivantes peuvent être considérées :

Option 1 - Implanter un autre type de prothèse avec une AVE plus grande comme une bioprothèse sans armature, une prothèse mécanique de nouvelle génération ou une homogreffe aortique (cf. tableau 1.7).

Option 2 – Effectuer un élargissement de la racine aortique pour permettre l'insertion d'une prothèse de même type mais de plus grande taille.

Option 3 – Accepter la DPP à la lumière des autres conditions cliniques. La décision de réaliser une procédure alternative pour éviter la DPP doit toujours être effectuée en tenant compte de la condition générale du patient et du ratio risque versus bénéfice. Par exemple, si l'AVE indexée projetée est 0,75-0,80 cm²/m² (DPP modérée) et qu'il s'agit d'un patient âgé, sédentaire et avec une fonction ventriculaire gauche préservée, le chirurgien peut raisonnablement décider d'accepter ce niveau de DPP, mais au moins, il effectue alors une décision éclairée sur la prothèse qu'il implante et sur comment elle performera chez ce patient par la suite.

Il est important de souligner que cette stratégie prospective a déjà fait ses preuves puisqu'elle a été utilisée chez 657 patients par Castro *et al.*²⁰⁵ Un élargissement de la racine aortique (option 2) a été effectué lorsque l'AVE indexée projetée était inférieure à 0,85 cm²/m². En conséquence, l'incidence de la DPP dans cette série était seulement de 2,5% au lieu de 17% si la stratégie prospective n'avait pas été utilisée. Par ailleurs, même si la durée de l'opération était légèrement allongée, la mortalité opératoire n'était pas augmentée (1%). Une autre étude récente démontre également les bénéfices d'élargir la racine aortique chez les patients à risque de DPP.²⁰⁶ Cependant, l'élargissement de la racine aortique devrait être considéré seulement dans les cas où il est impossible d'implanter une prothèse ayant une AVE suffisamment grande pour éviter la DPP.

Le choix de la meilleure option chirurgicale doit toujours être individualisé selon les caractéristiques du patient; son âge, autres lésions cardiovasculaires associées et conditions de comorbidités, son espérance de vie, le risque d'une thérapie anticoagulante à long terme, la durabilité de la prothèse et finalement ses besoins hémodynamiques et son style de vie. Le tout requiert une excellente discussion et transmission d'information de tous ces éléments entre le patient, cardiologue et bien sûr le chirurgien, qui prendront la meilleure décision en balançant les risques et les bénéfices des différentes options (cf. figure 1.54). Avec l'avancement de la technologie Internet, en plus de trouver beaucoup d'informations sur les maladies valvulaires en général, il existe même un forum de discussion pour les patients pouvant les aider à faire le bon choix. (www.valvereplacement.com)



Figure 1.54 – Équilibre entre les avantages et inconvénients des substituts valvulaires biologiques et mécaniques. Source: www.coeur.nl.

Chapitre 2

La sténose aortique à bas débit

Dans le premier chapitre, nous avons vu que la SA est actuellement la valvulopathie la plus fréquente dans les pays industrialisés. Son étiologie est essentiellement d'origine dégénérative ou calcifiante, donc touche une population souvent âgée. Les connaissances et outils actuels de la cardiologie permettent habituellement le dépistage précoce de la maladie ainsi que de suivre son évolution. Les dernières recommandations de l'ACC et AHA⁹⁵ présentent un résumé des critères cliniques et paracliniques pour proposer le RVA dès les premières manifestations cliniques de la maladie, et surtout, avant que l'atteinte myocardique devienne irréversible. Lorsque le RVA est effectué avant l'apparition de la dysfonction ventriculaire systolique, le pronostic est excellent.

Malheureusement, environ 5% des patients ayant une SA sévère, présentent une dysfonction ventriculaire gauche systolique. Les raisons possibles de cette condition sont probablement le refus d'une intervention chirurgicale, la sous-estimation de la sévérité de la sténose et la progression rapide de la dysfonction myocardique du à la coexistence de plusieurs facteurs de risques.²⁰⁷ Selon Rahimtoola, c'est une trouvaille assez fréquente lorsque la SA est diagnostiquée tardivement, chez des patients déjà en classe fonctionnelle NYHA III et IV (New York Heart Association), référés dans un centre spécialisé.²⁰⁸ L'auscultation sous-estime souvent la sévérité de la maladie puisqu'en raison du faible débit cardiaque le souffle d'éjection est de faible intensité.²⁰⁹ Mais quelle que soit l'étiologie de la baisse de la fraction d'éjection, il est bien démontré dans la littérature que le pronostic des patients avec SA et insuffisance cardiaque globale est très sombre. La survie moyenne serait inférieure à 2 ans quand le patient est traité médicalement. Le RVA est le seul traitement efficace, mais le risque de mortalité opératoire s'élève grandement avec le développement d'une dysfonction ventriculaire gauche systolique.

Par ailleurs, il est important de souligner que même si la prévalence de SA à bas débit est basse, il n'en demeure pas moins que ces patients représentent le sous-groupe qui suscite le plus de défis et de controverses sur le plan diagnostique et thérapeutique. En plus d'avoir un mauvais pronostic spontané et à court terme,²¹⁰ la présence d'un faible débit cardiaque et d'une faible fraction d'éjection masque la réelle sévérité de l'obstruction valvulaire. Voilà un des premiers défis que représentent les patients avec SA à bas débit; **1) l'évaluation de la sévérité réelle de l'obstruction que représente la SA.** Nous accorderons une attention particulière aux limitations des différents indices proposés dans la littérature pour évaluer son niveau de sévérité.

En plus de présenter un défi en terme de diagnostic de la sévérité de la SA, la présence du débit cardiaque réduit et d'un faible gradient transvalvulaire est associé à un haut risque de mortalité opératoire, 5 à 33% selon les études, suite au remplacement valvulaire.²¹¹⁻²¹⁹ Ceci introduit le deuxième principal défi des patients avec SA à bas débit; **2) l'évaluation de la présence de réserve contractile ventriculaire gauche** puisqu'elle aura un effet majeur sur la survie, et ce indépendamment de la sévérité de la SA.

En résumé, la stratification du risque opératoire et donc l'indication d'un éventuel RVA, dépendra essentiellement **1)** du niveau de sévérité de la sténose valvulaire et **2)** du potentiel de réversibilité de la dysfonction ventriculaire gauche. Il est important de quantifier la part respective des pathologies valvulaire et myocardique dans la dysfonction systolique ventriculaire gauche afin de poser les indications thérapeutiques. Mais avant d'aborder l'évaluation de la sévérité de la SA et de celle de la réserve contractile, nous aborderons la **physiopathologie de la SA à bas débit**, c'est-à-dire l'influence de la baisse de la fonction ventriculaire gauche sur l'ouverture de la valve aortique. La seconde partie traitera de la **physiopathologie de la dysfonction ventriculaire gauche chez les patients avec SA**, c'est-à-dire l'étiologie de la baisse de la fonction systolique chez les patients avec SA.

2.1 Physiopathologie de la sténose aortique à bas débit

Le rétrécissement aortique calcifié avec dysfonction systolique ventriculaire gauche est une éventualité rare (5% des SA) mais extrêmement problématique du fait d'un pronostic spontané très médiocre et d'un risque opératoire élevé. C'est pourquoi ce sous-groupe de patients mérite une attention particulière.

Dans un état de bas débit cardiaque, la force appliquée contre les feuillets valvulaires peut ne pas être assez grande pour ouvrir complètement la valve et le calcul de l'aire valvulaire effective (AVE) peut donc surestimer la sévérité de la SA. Il devient donc difficile de mesurer réellement la sévérité de l'obstruction aortique, c'est-à-dire distinguer les patients avec une *sténose vraiment sévère (SVS)* et une dysfonction systolique concomitante du ventricule gauche de ceux ayant une *sténose pseudo-sévère (SPS)*, c'est-à-dire un ventricule gauche défaillant qui est incapable d'ouvrir complètement une valve légèrement ou modérément sténosée. Dans les deux cas, le gradient transvalvulaire est modeste (< 30 mm Hg) du à la présence de bas débit et l'AVE est diminuée (< 1,0-1,2 cm²) à cause de la réduction de l'ouverture des feuillets. Malgré la très grande ressemblance entre ces deux situations physiopathologiques, la distinction entre ces 2 sous-groupes est essentielle car les patients avec *SVS* vont généralement bénéficier d'un RVA, tandis que les patients avec *SPS* sont moins susceptibles d'en bénéficier.

Chez les patients avec *SPS*, la dépression de la contractilité myocardique est causée par une cardiomyopathie coexistante, la plus fréquente étant l'ischémie myocardique due à la maladie coronarienne athérosclérotique (MCAS). Par ailleurs, la relation bien établie entre l'athérosclérose coronaire et la sclérose et/ou SA explique l'association fréquente entre maladie coronarienne et SA.^{26;27;49;220} La dépression de la fonction contractile peut aussi être le résultat d'une cardiomyopathie liée au diabète, à l'hypertension, à l'obésité ou à d'autres pathologies. Dans ce cas, le traitement de ces patients devrait être ciblé principalement sur la cardiomyopathie concomitante. Même si le consensus actuel est que le RVA n'est pas recommandé chez ces patients, la correction de l'obstruction valvulaire peut toutefois être considérée chez les patients avec SA modérée subissant des pontages.

Selon les lignes directrices de l'ACC/AHA, cette situation est classée comme une indication de type IIa (le poids de l'évidence/opinion est en faveur de l'utilité et/ou efficacité pour le RVA, cf. tableau 1.4).⁹⁵ Chez les patients avec *SVS*, l'insuffisance cardiaque peut être causée par l'excès de postcharge associée à une SA sévère et/ou avec une cardiomyopathie coexistante. Cela souligne l'hétérogénéité et la complexité de l'étiologie de la défaillance cardiaque gauche dans les SA à bas débit.

En effet, le pronostic postopératoire dépend essentiellement de la réversibilité de la dysfonction ventriculaire gauche et est moins favorable dans la situation où la cardiomyopathie coexistante est en partie ou voire totalement responsable de la dysfonction. Cela souligne donc l'importance de bien évaluer la réelle sévérité de l'obstacle aortique ainsi que de la réserve contractile.

Comme le soulignait Monin,²²¹ l'évaluation clinique des patients avec SA à bas débit cardiaque doit permettre de répondre aux questions suivantes;

- 1) quelle est la principale cause de la dysfonction ventriculaire gauche? En d'autres termes, la valvulopathie aortique (réellement sévère) est-elle au premier plan ou au second plan (sténose légère à modérée) derrière une cardiomyopathie primitive?
- 2) quels sont les moyens de mieux cerner le risque opératoire et le pronostic à moyen et long terme pour un patient donné? En d'autres termes, l'évaluation de la réserve contractile permet-elle de mieux cerner les patients qui bénéficient d'une chirurgie?

À la lumière des réponses à ces 2 questions, devraient-on récuser certains patients pour l'intervention chirurgicale, au vu d'un rapport bénéfice/risque nettement défavorable?

2.1.1 Physiopathologie de la dysfonction ventriculaire gauche chez les patients avec sténose aortique

La dysfonction ventriculaire gauche signifie qu'il existe un défaut d'interaction entre l'actine et la myosine, ce qui entraîne une baisse de la contractilité des cardiomyocytes et, par conséquent, du VG dans sa globalité. Cette dysfonction ventriculaire gauche peut être causée soit par *1)* un excès de postcharge excédant les mécanismes compensateurs liés à l'hypertrophie ventriculaire gauche ou *2)* une cardiomyopathie intrinsèque. Dans le premier cas, il s'agit donc d'une défaillance ventriculaire gauche secondaire à l'excès de postcharge lié à la SA. Dans le deuxième cas, il s'agit de désordres primaires du cœur qui sont de loin la cause la plus commune de dysfonction du cœur gauche avec comme origine les plus fréquentes la MCAS, les cardiomyopathies diabétiques, hypertensives et de l'obèse en outre, et les maladies inflammatoires ou dégénératives.

L'atteinte de la fonction cardiaque peut passer inaperçue au début car une cascade de changements hémodynamiques et neuro-hormonaux, regroupée en 3 principaux mécanismes compensatoires, s'active pour maintenir un débit cardiaque normal (cf. figure 2.1),²²²

- 1)* activation du système nerveux sympathique,
- 2)* activation du système rénine-angiotensine-aldostérone et
- 3)* l'hypertrophie ventriculaire.

Grâce à ces mécanismes, l'insuffisance cardiaque est dite compensée.

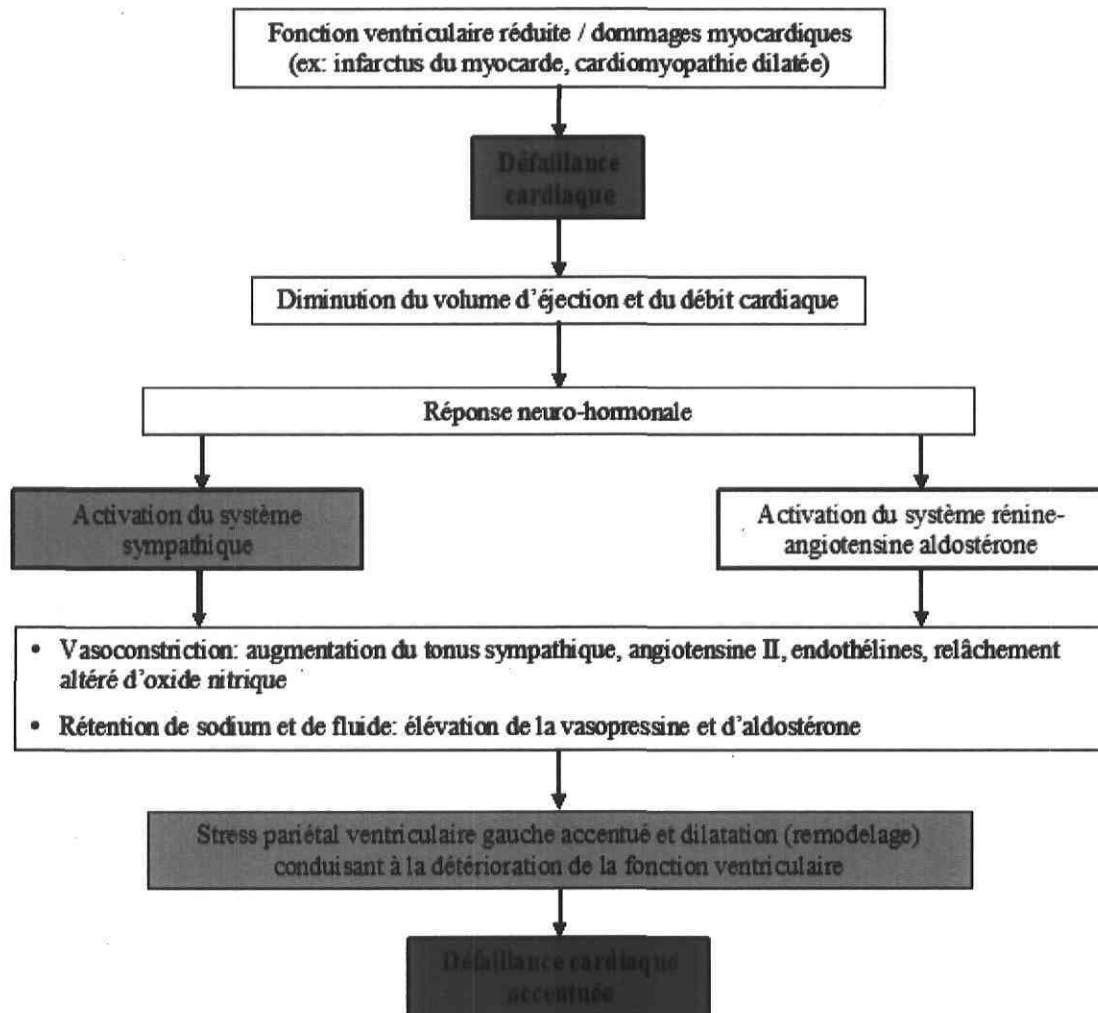


Figure 2.1 – Mécanismes neuro-hormonaux et compensatoires de la défaillance cardiaque. Inspiré de : ²²².

Les 2 principaux mécanismes ou systèmes, soit l'activation du système sympathique et le système rénine-angiotensine-aldostérone active le relâchement d'un neurotransmetteur norépinéphrine, qui augmente l'inotropie et la chronotropie cardiaque, et agissent ensemble pour maintenir la pression artérielle et la perfusion des organes vitaux. Quand le volume de sang délivré dans le lit artériel est diminué, ou quand le VG a une pression de remplissage trop élevée, des ajustements complexes se mettent en place qui ultimement résultent en la rétention de sodium et d'eau dans les compartiments interstitiels et intravasculaires. Un autre système, celui de l'endothéline, contribue également à l'élévation du tonus vasculaire systémique et à la concentration du sang vers les organes vitaux.²²³ Quand l'insuffisance

cardiaque devient chronique, plusieurs de ces mécanismes compensatoires peuvent causer des effets indésirables, comme une vasoconstriction excessive, une élévation de la postcharge, une rétention excessive de sel et d'eau, des anomalies électrolytiques, arythmies, et des effets directs sur les cardiomyocytes causant la mort cellulaire ou des changements dans l'expression et la fonction des protéines.

Cependant, d'autres réponses, comme le relâchement de peptides natriurétiques en réponse à la distension des ventricules ou oreillettes, peuvent avoir des effets opposés et causer la vasodilatation, augmenter l'excrétion d'eau et de sel, et inhiber l'activité du système adrénergique.

Malheureusement, comme le montre bien la figure 2.1, ces mécanismes compensatoires ne parviennent pas à maintenir le débit cardiaque à long terme. Il s'en suit alors une décompensation cardiaque. Le problème à l'origine de cette insuffisance cardiaque doit donc être corrigé.

2.1.1.1 Dysfonction ventriculaire gauche due à la sténose aortique

Il existe 3 éléments déterminants de la fonction systolique ventriculaire gauche;

- 1) la contractilité (inotropisme),
- 2) la postcharge et
- 3) la précharge.

Dans le cas de dysfonction ventriculaire gauche survenant chez les patients avec SA, ce sont principalement la contractilité et la postcharge qui seront affectés. Deux principaux mécanismes peuvent être proposés pour expliquer le développement de dysfonction ventriculaire gauche chez les patients avec SA : 1) « l'**afterload mismatch** », 2) la **diminution de la réserve coronarienne**.

“Afterload mismatch”

La majorité des patients avec SA sévère deviennent symptomatiques et ont un RVA avant même que leur fraction d'éjection (FÉ) ne diminue. Par contre comme mentionné précédemment, chez environ 5% des patients, la FÉ se détériore selon des mécanismes encore mal compris. Les 2 premières études à tenter d'élucider ces processus sont celles de Carabello²¹² et de Gunther.²²⁴ Dans l'étude de Carabello, 14 patients avec SA critique ($AVE < 0,4 \text{ cm}^2/\text{m}^2$), sans maladie coronarienne significative et fraction d'éjection réduite ($FÉ < 45\%$) ont eu un RVA. Selon les résultats postopératoires de la classe fonctionnelle de la NYHA, les patients étaient classés dans le groupe 1, si les résultats étaient satisfaisants (classe fonctionnelle I et II), comparativement aux quatre patients formant le groupe 2, (3 patients décédés à l'opération et un patient demeuré en classe fonctionnelle IV).

Une relation linéaire inverse entre le stress pariétal systolique maximal et la FÉ a été observée chez les patients du groupe 1. Cependant, les patients du groupe 2 semblaient avoir un comportement différent : des fractions d'éjection diminuées ($20 \pm 2\%$ comparativement à $32 \pm 3\%$ pour le groupe 1, $p < 0,05$), malgré un stress plus faible et une SA moins sévère (cf. figure 2.2).

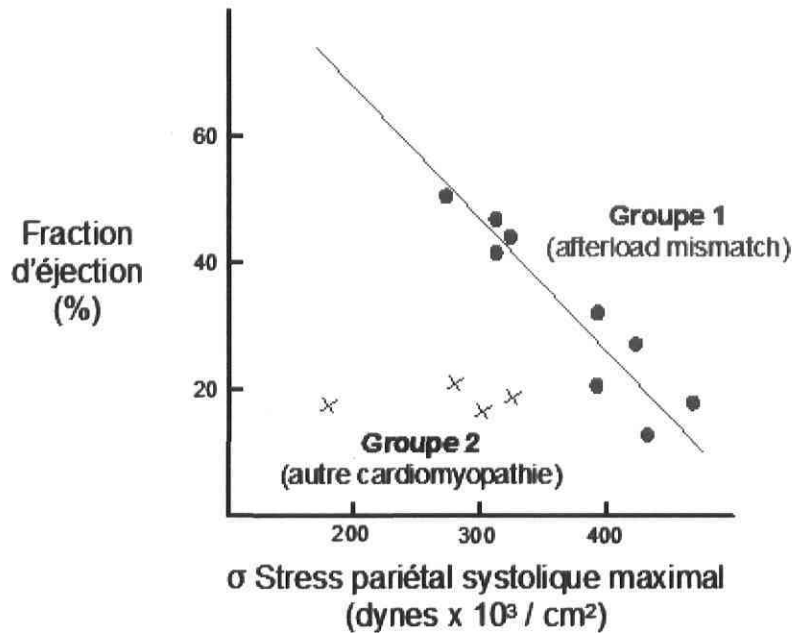


Figure 2.2 – Relation entre la fraction d'éjection et le stress pariétal systolique maximal pour 2 groupes de patients avec SA. Les patients du groupe 2 ont des fractions d'éjection inférieures à celles des patients du groupe 1, malgré un stress pariétal inférieur. Cela est cohérent avec le concept que la performance ventriculaire gauche était réduite chez les patients du groupe 1 du à « l'afterload mismatch » et que chez les patients du groupe 2, c'est une autre cardiomyopathie concomitante qui en est la cause. Inspiré de :²¹².

Cela a permis aux auteurs de postuler que ces 2 groupes de patients avaient des différences majeures au niveau de l'étiologie de la dépression de leur fonction ventriculaire. Le groupe 1 aurait une conjonction d'un stress pariétal excessif et d'une hypertrophie inadéquate des parois conduisant ainsi à de « l'afterload mismatch » comparativement à l'autre groupe qui aurait plutôt eu une dépression de la fonction contractile potentiellement reliée à une autre cardiomyopathie.

De la même manière, l'étude de Gunther *et al.* suggère un rôle critique du stress pariétal circonférentiel et d'un **afterload mismatch** excessif c'est-à-dire épaisseur et géométrie ventriculaire gauche inappropriées, comme cause de la diminution de la performance systolique du VG chez les patients avec une surcharge de pression. C'est en constatant que la relation entre le stress pariétal et la FÉ, chez le groupe de patients avec cardiomyopathie congestive, était significativement différente de celle des patients avec une SA isolée et

même des normaux, que ces auteurs ont conclu que la réponse ventriculaire est différente. Pour eux, c'est l'absence d'une hypertrophie ventriculaire adéquate qui mène à la décompensation cardiaque. Une explication possible proposée par les auteurs sur le fait que certains patients avec décompensation cardiaque ne développent pas d'hypertrophie suite à la présence d'une SA est basée sur l'étude de Johnson *et al.*,²²⁵ qui contrairement à l'étude récente de Rajappan,²²⁶ trouvait que le débit sanguin myocardique par unité de masse mesuré au repos, à l'aide de xénon-133 radioactif et d'une caméra à cristaux multiples, était diminué chez les patients avec SA par rapport à celui de sujets normaux. Parallèlement à cela, il y avait une forte corrélation entre le stress maximal pariétal et le débit sanguin myocardique par battements, ce qui indiquait que le stress pariétal à lui seul explique en grande partie la variabilité du débit sanguin myocardique au repos, comme le montre la figure 2.3.

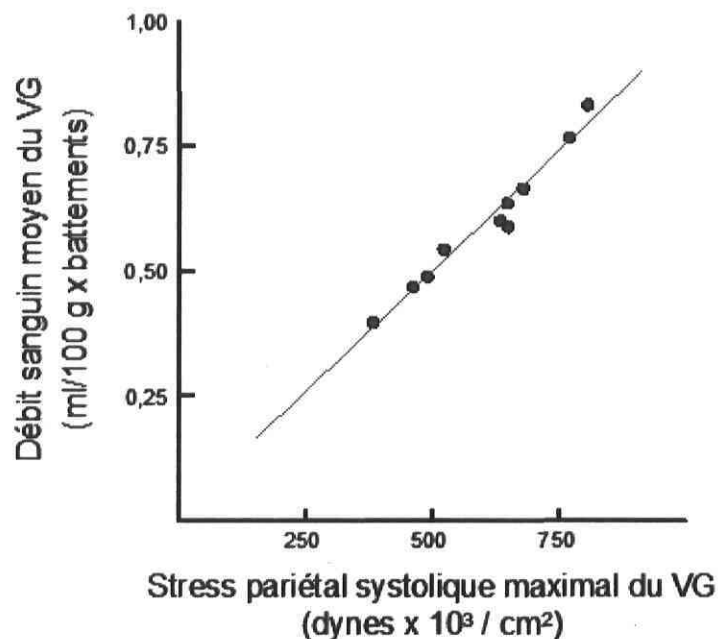


Figure 2.3 – Corrélation entre le débit sanguin moyen et le stress pariétal systolique maximal du VG chez des patients avec SA ($r = 0,97$). Inspiré de :²²⁵.

L'autre étude qui permettait à Gunther *et al.* d'expliquer le mécanisme de décompensation cardiaque sans hypertrophie était celle de Buckberg *et al.* portant sur la vulnérabilité des fibres sous-endocardique à l'ischémie.²²⁷ Comme les fibres du sous-endocarde sont

perfusées majoritairement en diastole comparativement aux fibres du sous-épicarde qui sont perfusés autant en systole qu'en diastole, lors de l'augmentation des pressions diastoliques et de la diminution du temps de diastole, ce sont les premières à souffrir. En somme, la vulnérabilité des fibres du sous-endocarde à l'ischémie est probablement due à l'hétérogénéité des forces compressives intramyocardiques, qui sont équivalentes ou excèdent les pressions intracavitaires dans la région sous-endocardique alors qu'elles sont proches de la pression atmosphérique dans la région sous-épicardique.

En somme, 2 études^{212;224} ont suggéré que la décompensation cardiaque, c'est-à-dire la dysfonction systolique ventriculaire gauche chez les patients avec SA et coronaires normales est le résultat d'un long mécanisme où le VG ne parvient plus à s'adapter à la surcharge de pression. Ce processus, bien que rare, est nommé en anglais « **l'afterload mismatch** ». Ce sont les corrélations entre le stress pariétal circonférentiel et la FÉ ou la vélocité de raccourcissement des fibres myocardiques, sans égard au niveau de décompensation cardiaque, qui permettent de tirer ces conclusions. Les patients dont l'étiologie de la dysfonction ventriculaire est l'afterload mismatch répondent bien au RVA comparativement aux patients ayant comme étiologie une cardiomyopathie intrinsèque. Ces derniers présentent une relation différente entre le stress pariétal et la FÉ, c'est-à-dire pour un même niveau de stress pariétal, les fractions d'éjection sont nettement inférieures (cf. figure 2.2). Ce groupe de patients ne bénéficie pas du RVA selon Carabello.

Diminution de la compliance artérielle

De nos jours, la majorité des patients avec SA ont comme étiologie principale une maladie « valvulaire » dégénérative. Comme mentionné précédemment au chapitre 1 et contrairement à ce qui était véhiculé précédemment, cette dégénérescence valvulaire serait plutôt attribuable à un processus actif similaire à celui impliqué dans la MCAS. La combinaison de ces 2 maladies affectera d'autant plus rapidement la fonction ventriculaire gauche car l'athérosclérose affecte non seulement la réserve coronarienne, mais touche également les différents composants du système vasculaire incluant l'aorte. L'atteinte du système vasculaire se manifeste principalement par une perte accélérée de l'élasticité

artérielle ce qui réduit considérablement la **compliance artérielle systémique (CAS)**, c'est-à-dire la fonction de tampon du réseau artériel. D'autres pathologies sont également liées à une accélération de la rigidité artérielle : l'artériosclérose, l'athérosclérose, l'hypertension, le diabète, la dyslipidémie et l'adiposité viscérale.²²⁸⁻²³² De plus, cette réduction de CAS est également un facteur majeur dans le développement de l'hypertension artérielle systolique, ce qui contribuerait davantage : **1)** à l'élévation de la postcharge du VG, **2)** à l'augmentation de la demande en oxygène myocardique et **3)** à la diminution du flot coronarien pendant la diastole. En d'autres termes, la réduction de la CAS s'ajoutera à la surcharge de pression que crée l'obstruction valvulaire. Le VG devra donc lutter contre une double charge : valvulaire + artérielle, ce qui accentuera davantage la détérioration de la fonction ventriculaire gauche. Un récent article émanant de notre groupe a prouvé que la diminution de la CAS est fréquente dans la population de personnes âgées avec SA et qu'elle contribue indépendamment à l'élévation de la postcharge et à la diminution de la fonction ventriculaire gauche.²³³ Pour estimer la postcharge globale du VG chez les patients avec SA, notre équipe a proposé « **l'impédance valvulo-artérielle** » (Z_{va}) :

$$Z_{va} = \frac{PAS + \text{Gradient moyen}_{net}}{V\acute{E}i}$$

où PAS est la pression artérielle systolique, $V\acute{E}i$; le volume d'éjection indexé pour la surface corporelle. Les résultats de cette étude suggéraient qu'une valeur d'impédance valvulo-artérielle (Z_{va}) ≥ 5 mm Hg/ml/m² représente un niveau de postcharge pouvant excéder les limites des mécanismes compensatoires du VG et, par conséquent, conduirait à « l'afterload mismatch » et à la dysfonction ventriculaire gauche systolique.²³³

Une seconde étude récente de notre groupe soumise pour publication dans *Circulation* démontre qu'une proportion (30%) des patients avec SA sévère et fonction ventriculaire gauche préservée ($F\acute{E} \geq 50\%$) ont, de façon paradoxale, un gradient bas (< 30 mmHg).²³⁴ Il a été démontré que ce sous-groupe de patients a une maladie plus avancée et a un pronostic diminué. La postcharge ventriculaire gauche globale de ces patients, mesurée avec l'impédance valvulo-artérielle (Z_{va}), était d'ailleurs beaucoup plus élevée. Cet excès de postcharge était principalement du à la réduction de la compliance artérielle et à une aire

valvulaire diminuée. De plus, la survie à 3 ans était de 62% pour les patients avec une $Z_{va} \geq 5,5$ mm Hg/ml/m² comparativement à 85% chez ceux ayant une $Z_{va} < 5,5$ mm Hg/ml/m² ($p = 0,003$). De plus, à l'analyse multivariée, seulement l'âge (ratio de risque : 1,06 (95% intervalle de confiance, 1,02-1,09) $p = 0,0006$) et $Z_{va} \geq 5,5$ mm Hg/ml/m² (ratio de risque : 2,5 (95% intervalle de confiance, 1,1-5,3) $p = 0,02$) étaient des facteurs prédictifs indépendants de la mortalité globale. La diminution de la compliance artérielle a un effet majeur sur la postcharge globale du VG et, par conséquent sur la progression de la maladie et la survie.

Diminution de la réserve coronarienne

La réduction de la **réserve coronarienne vasodilatatrice** (RCV) est l'élément clef responsable de l'ischémie chez les patients avec SA et ceci pourrait mener éventuellement à la dysfonction ventriculaire gauche. Comme la RCV est le ratio du débit coronarien à la vasodilatation sur celui au repos, il est important de voir quels sont les déterminants du débit sanguin coronarien. En effet, le débit coronarien, majoritairement diastolique est déterminé par le ratio entre le changement de pression dans le lit coronarien (gradient de perfusion) et la résistance coronarienne totale ($RES_{coronarienne}$);

$$\text{Débit coronarien} = \frac{\text{Gradient de perfusion}}{RES_{coronarienne}}$$

Le gradient de pression de perfusion est principalement fonction des **forces compressives extravasculaires**, (plus élevées dans le sous-endocarde) tandis que la résistance coronarienne est la somme de composants autant passifs (structure) qu'actifs (tonus des muscles lisses). En d'autres termes la résistance coronarienne est déterminée par le calibre du vaisseau (résistance vasculaire) et la déformation de ce dernier par le mouvement mécanique du cœur battant (résistance extravasculaire).²²⁶ Lorsque le lit vasculaire coronarien est complètement dilaté, le débit est déterminé par la longueur, le diamètre et le nombre des vaisseaux parallèles dans une certaine région. À noter que les vaisseaux de la région sous-endocardique ont une résistance plus élevée que ceux de la région sous-épicaire car la longueur totale de leurs vaisseaux est supérieure et qu'à chaque contraction la vascularisation sous-endocardique est plus comprimée, ce qui réduit

davantage le diamètre des vaisseaux. Pour compenser cette résistance plus élevée dans le sous-endocarde, la grosseur des artérioles ainsi que leur densité est de 10% plus élevée, comparativement à la région sous-épicardique.²³⁵

Selon le modèle de Hoffman,²³⁶ la plus grande RCV est celle qui est mesurable dans la couche sous-épicardique. En effet, la RCV de la couche sous-endocardique est significativement plus basse que la RCV de la couche sous-épicardique car 1) l'élévation de la pression diastolique ventriculaire gauche qui augmente les forces compressives extravasculaires, de façon prépondérante dans la région sous-endocardique, et 2) d'un lit vasculaire plus long, ne permettant pas au sang d'entrer et de sortir aussi facilement que dans la couche sous-épicardique. Cela a pour conséquence que la RCV de la couche du sous-endocarde est la première à être épuisée comme le démontre la figure 2.4. La limite inférieure de l'autorégulation du débit coronarien est décalée à une valeur supérieure de pression de perfusion coronarienne dans la couche sous-endocardique comparativement à la couche sous-épicardique, c'est-à-dire 55 à 65 mm Hg versus 30 à 40 mm Hg, respectivement.²³⁷

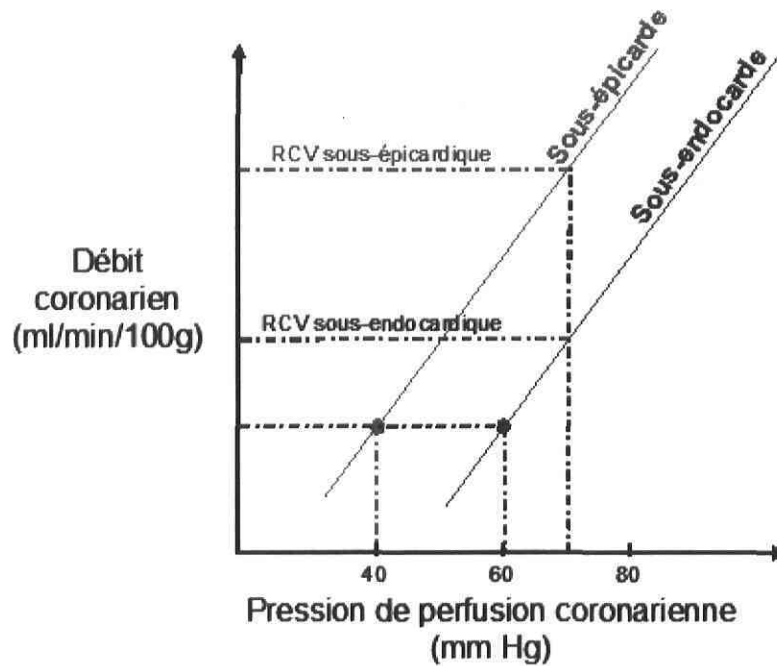


Figure 2.4 – Distribution transmurale de la réserve coronarienne vasodilatatrice (RCV); RCV sous-épicode > RCV sous-endocarde. Inspiré de : ²³⁷.

En présence de SA, la réduction de l'aire valvulaire effective ainsi que de la compliance artérielle systémique auraient comme conséquences directes :

- 1) d'augmenter la pression intraventriculaire systolique du VG,
- 2) allonger le temps d'éjection,
- 3) accroître la pression diastolique ventriculaire gauche et
- 4) diminuer la pression aortique.

La diminution de la réserve coronarienne est due au déséquilibre entre la consommation et l'alimentation en oxygène. En effet en présence d'une SA, plusieurs facteurs peuvent soit augmenter la consommation et/ou diminuer l'alimentation en oxygène, ou même faire les 2 à la fois. Le tableau 2.1 résume bien les principaux facteurs augmentant la consommation en oxygène ainsi que ceux diminuant l'alimentation en oxygène en présence d'une SA.

Facteurs augmentant la consommation en oxygène	Facteurs diminuant l'alimentation en oxygène
<ul style="list-style-type: none"> • Augmentation de la pression systolique du VG • Hypertrophie ventriculaire gauche • Augmentation du temps d'éjection du VG 	<ul style="list-style-type: none"> • Augmentation de la pression systolique du VG : élévation des forces compressives extravasculaires + élévation de la résistance coronarienne et collapsus des coronaires • Hypertrophie ventriculaire gauche : phénomène de dilution artériolaire • Diminution de la pression aortique diastolique/systolique + élévation de la pression diastolique/systolique du VG : diminution du gradient de perfusion transmyocardique • Diminution du temps de perfusion diastolique

Tableau 2.1 – Facteurs augmentant la consommation et diminuant l'alimentation en oxygène en présence d'une SA.

Lorsque cet équilibre est déstabilisé, la RCV s'épuise et le myocarde se trouve donc en état d'ischémie. La figure 2.5 résume les voies qui sont affectées par cette diminution de l'aire valvulaire de la valve aortique ainsi que de la réduction de la CAS, ce qui conduit à la diminution de la RCV et ultimement à la défaillance ventriculaire gauche.

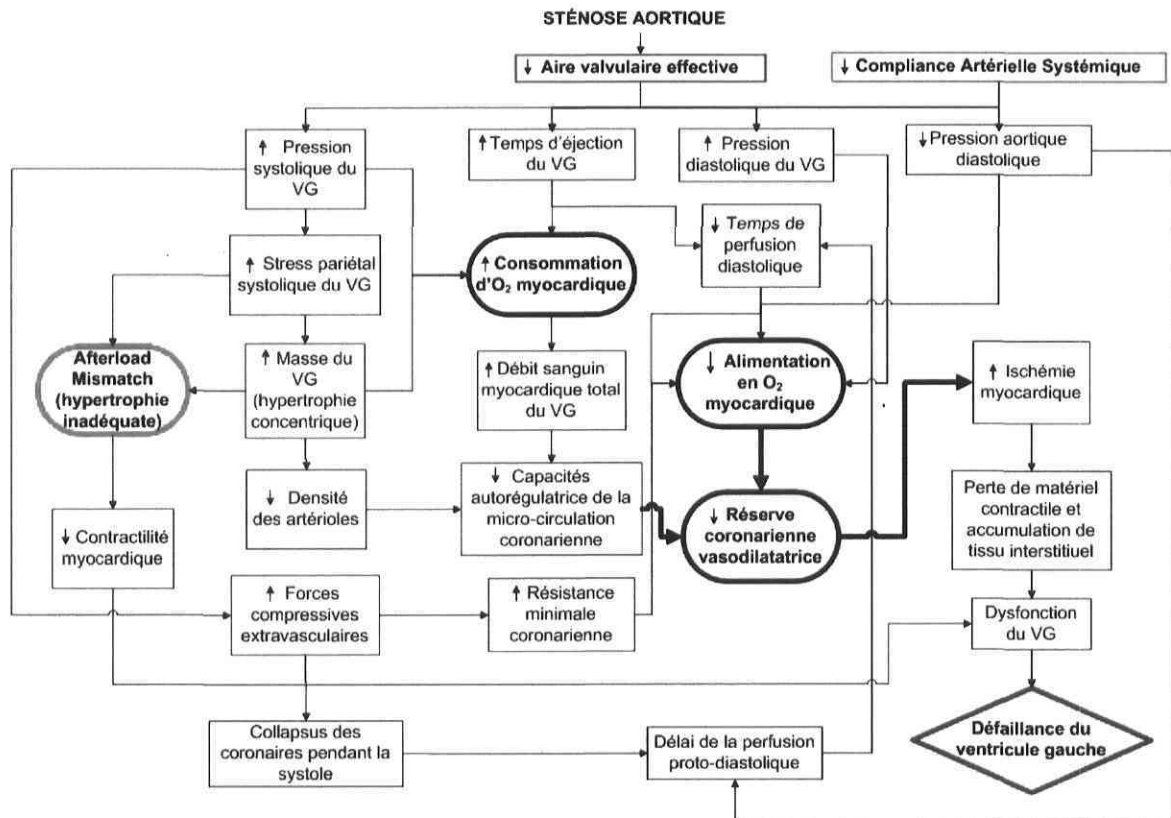


Figure 2.5 – Physiopathologie de la défaillance du ventricule gauche en présence de SA.

Le développement de l'hypertrophie concentrique en réponse à l'élévation du stress pariétal serait en fait responsable de la diminution de la densité relative des artéioles et capillaires dans le VG, ce qui conduirait à la perte graduelle de capacités autorégulatrices de la microcirculation coronarienne. Pour répondre aux besoins élevés en oxygène du myocarde hypertrophié, le débit sanguin myocardique total du VG s'élève et le tout se fait grâce à une vasodilatation des artères coronaires, et ce, même au repos.²²⁶ Parallèlement à cela, l'élévation du stress pariétal du VG augmente les forces compressives extravasculaires sur les coronaires, ce qui conduit éventuellement à l'**accroissement de la résistance minimale coronarienne**. De plus, pour contrer l'obstacle valvulaire, il y a une **augmentation du temps d'éjection**, ce qui conduit non seulement à l'élévation de la consommation d'oxygène mais aussi à la diminution du temps de perfusion diastolique.

L'hypertrophie ventriculaire gauche et l'augmentation de la consommation myocardique en oxygène et la dilution artériolaire qui en résultent ont longtemps été considérées comme la principale cause de diminution de la RCV chez les patients avec SA. L'étude de Rajappan suggère que c'est la combinaison de la **compression extravasculaire** due à l'augmentation du stress pariétal et la **réduction du temps de perfusion des coronaires** en diastole qui sont les principaux mécanismes conduisant à l'épuisement de la réserve coronarienne et donc à l'ischémie myocardique chez les patients avec SA.²²⁶ La figure 2.6 démontre que les courbes de RCV du sous-endocarde et sous-épicaire corrélient avec l'AVE et se croisent à un seuil d'aire valvulaire de $0,92 \text{ cm}^2$ et avec un épuisement accru dans la région du sous-endocarde. En d'autres termes chez les 15 patients ayant des AVE $< 0,92 \text{ cm}^2$, la RCV dans la couche sous-endocardique est significativement inférieure à celle de la couche sous-épicaire ($1,43 \pm 0,33$ et $1,78 \pm 0,35$, respectivement, $p = 0,01$). De plus, dans le sous-groupe de patients avec SA sévère (aire valvulaire $< 0,8 \text{ cm}^2$), la RCV était < 2 dans les deux couches et chez deux de ces patients, la RCV sous-endocardique était < 1 , ce qui correspond à un épuisement complet. Cependant cette étude comptait un nombre relativement limité de patients et tous avaient une fonction ventriculaire gauche normale (fraction d'éjection $> 50\%$ c'est-à-dire $70 \pm 8\%$). Il reste à vérifier si ce sont les mêmes mécanismes chez les patients avec une fonction systolique sévèrement diminuée. Selon Rajappan *et al.*²³⁸ l'amélioration de la RCV suite au RVA serait essentiellement liée à la réduction de la compression extravasculaire résultant de l'augmentation de l'AVE.

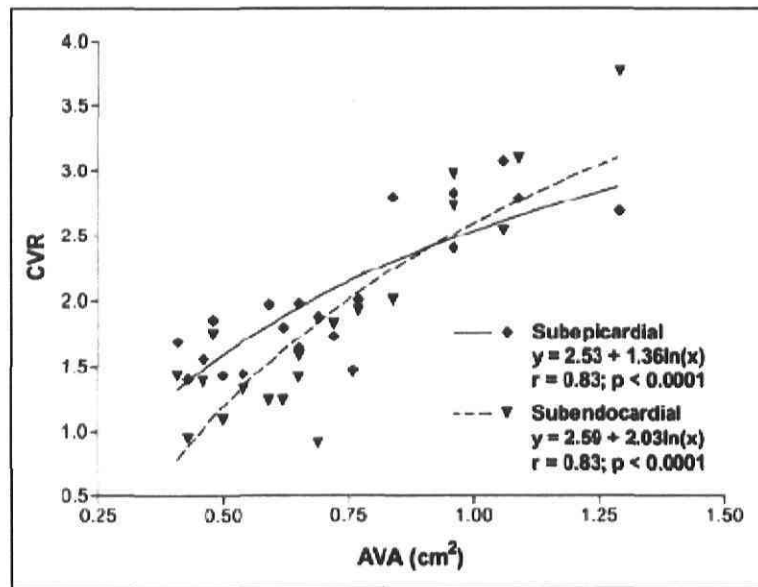


Figure 2.6 – Relation entre l'aire valvulaire et la réserve coronarienne vasodilatatrice dans les couches du sous-épicaarde et du sous-endocarde. Ces lignes se croisent à 0,92 cm². Source: ²²⁶.

Ces 3 voies (1) la diminution des capacités autorégulatrices de la microcirculation des coronaires, 2) l'augmentation de la résistance minimale coronarienne, et 3) le raccourcissement du temps de perfusion diastolique) diminuent grandement la réserve coronarienne, qui à son tour réduit l'alimentation du myocarde en oxygène ce qui apporte de l'ischémie, principalement sous-endocardique. La répétition d'épisodes d'ischémies sous-endocardiques conduit éventuellement à de la fibrose, c'est-à-dire la perte de matériel contractile et accumulation de tissu fibreux interstitiel et finalement de la dysfonction voire même de la défaillance ventriculaire gauche, mécanisme décrit par Marcus *et al.*⁷¹ en 1982. De plus, le simple fait de faire de l'exercice pourrait également accélérer la détérioration de la fonction systolique ventriculaire gauche chez les SA car la disproportion entre les besoins élevés en oxygène et l'alimentation est d'autant plus grande. Un cercle vicieux s'installe car ces épisodes répétés d'ischémie myocardique et d'hypoperfusion contribuent à l'hibernation voire même la nécrose myocardique, ce qui aggrave encore plus les anomalies dans le débit coronarien (hypothèse d'ischémie microvasculaire).²³⁹

Il est intéressant de noter que les anomalies de la microcirculation coronarienne décrites dans le sous-endocarde des patients avec SA sévère et sans maladie coronarienne, sont similaires à celles rencontrées dans le myocarde hibernant (myocarde ischémique, akinétique mais toujours viable) des patients avec maladie coronarienne sévère. Dans les 2 cas, le débit sanguin myocardique au repos mesuré à la tomographie par émission de positrons (TEP) n'est pas différent des sujets contrôles en bonne santé (SA : $1,05 \pm 0,26$; myocarde hibernant : $1,02 \pm 0,24$; contrôles : $0,98 \pm 0,29$ ml/min par gramme; NS) tandis que la réserve coronarienne vasodilatatrice est sévèrement réduite (SA : $1,43 \pm 0,33$; myocarde hibernant : $1,26 \pm 0,70$; contrôles : $2,79 \pm 1,12$; $p < 0,001$).^{226;240} Ce qui différencie majoritairement la SA et la MCAS, c'est le patron de distribution des anomalies circulatoires. Elles sont plutôt diffuses et plus prononcées dans la région sous-endocardique chez les patients avec SA comparativement à des anomalies beaucoup plus localisées aux segments myocardiques ischémiques chez les patients avec une maladie coronarienne. Malgré ces différences, dans ces 2 conditions, des ischémies myocardiques répétées dues à l'épuisement de la réserve coronarienne sont associées à la perte progressive de matériel contractile à l'intérieur des myocytes. De manière similaire à ce qui est observé chez des patients avec cardiomyopathie ischémique due à la MCAS,²⁴⁰ il y a probablement plusieurs stades dans la détérioration progressive de l'ultra-structure du myocarde ainsi que la dépression de la fonction contractile. Le tableau 2.2 résume bien les différents stades : **stade 0** : myocarde normal, **stade I** : myocarde hypokinétique (sidéré), **stage II** : myocarde akinétique viable et répond à une stimulation bêta-adrénergique (présence de réserve contractile). Ce stade pourrait être similaire aux stades léger/modéré d'un myocarde hibernant, c'est-à-dire l'hibernation fonctionnelle. **Stage III** : myocarde akinétique qui ne répond pas à une stimulation bêta-adrénergique (absence de réserve contractile) mais est toujours viable. Ce stade pourrait être similaire aux stades sévères d'un myocarde hibernant, c'est-à-dire l'hibernation structurelle. **Stage IV** : tissu cicatriciel, absence de réserve contractile et absence de viabilité.

Degré de détérioration fonctionnelle	Contraction au repos à l'écho (Fonction contractile au repos)	Fonction métabolique (Viabilité à la TEP)	Réponse à une stimulation β -adrénergique (Réserve contractile)
<u>Stade 0</u> : Normal	+	+	++ (hyperkinésie)
<u>Stade I</u> : Léger (Myocarde sidéré)	↓ (hypokinésie)	+	+ (normal)
<u>Stade II</u> : Modéré (Hibernation fonctionnelle)	0 (akinésie)	+	+ (hypokinésie)
<u>Stade III</u> : Sévère (Hibernation structurelle)	0 (akinésie)	+	0 (akinésie)
<u>Stade IV</u> : Cicatriciel ou nécrotique	0 (akinésie)	0	0 (akinésie)

Tableau 2.2 – Classification de la détérioration des fonctions myocardiques. La contraction au repos est mesurée à l'échocardiographie, la fonction métabolique grâce à la tomographie par émissions de positrons et la réponse à une stimulation β -adrénergique se fait avec une échocardiographie de stress à la dobutamine (adapté de Camici et Dutka).²⁴¹

L'échocardiographie de stress à la dobutamine, une catécholamine synthétique, est appropriée pour identifier des myocards en stades 0, I et II. Cependant, ce test ne permet pas la distinction des stades III et IV car ni l'un ni l'autre ne répond à la stimulation bêta-adrénergique. Au contraire, la TEP peut être utilisée pour déterminer la viabilité myocardique et ainsi discriminer ces 2 stades. De plus, il a été démontré que la TEP est très utile pour améliorer le risque de stratification pour des pontages aorto-coronariens (PAC) chez des patients en insuffisance cardiaque due à une maladie coronarienne sévère.^{240;242}

En somme l'échocardiographie de stress à la dobutamine et la TEP fournissent des informations différentes et hautement complémentaires. L'échocardiographie de stress à la dobutamine permet de voir la réserve contractile tandis que la TEP évalue la réserve coronarienne vasodilatatrice ainsi que la viabilité myocardique. Là où la TEP n'est pas disponible, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) par contraste pourrait être une technique alternative pour l'évaluation de la viabilité myocardique.²⁴³

En résumé, quelle que soit l'étiologie de la diminution de la RCV, la perte de capacité de vasodilatation des coronaires empêche une élévation appropriée du flot coronarien quand la demande en oxygène myocardique augmente et prédispose donc à des épisodes d'ischémies myocardiques. La répétition de ces épisodes d'ischémie peut induire la perte de protéines contractiles et favorise l'apparition de fibrose interstitielle, contribuant davantage au déclin de la performance ventriculaire gauche. La réduction de la fonction contractile ventriculaire gauche chez les patients avec une SA à bas débit peut être causée principalement par l'**afterload mismatch** c'est-à-dire une hypertrophie inadéquate par rapport à l'augmentation excessive du stress pariétal, l'ischémie myocardique due à la **déficience de la réserve coronarienne vasodilatatrice** ou les deux.

2.1.1.2 Cardiomyopathies concomitantes

La présence d'une SA et d'une cardiomyopathie concomitante comme la maladie coronarienne athérosclérotique, le diabète, l'hypertension, l'obésité n'est pas rare dans la population âgée atteint d'une SA dégénérative. Dans ce cas, la cardiomyopathie concomitante affectera la fonction contractile du VG indépendamment de la SA. Comme la MCAS et la SA partagent les mêmes facteurs de risque, il n'est pas rare de voir ces 2 maladies associées, surtout dans le contexte d'une population vieillissante.^{22-28;244} Selon Briand *et al.*,²³³ 59% des patients avec SA et fonction ventriculaire gauche normale présentent une MCAS. Dans ce contexte, il sera donc primordial d'apprécier le degré de responsabilité de la cardiomyopathie concomitante versus celle de la SA pour poser l'indication thérapeutique.

Maladie coronarienne athérosclérotique

La maladie coronarienne athérosclérotique est la principale cause de mortalité et de morbidité dans les pays développés.²⁴⁵ Dans plus de deux tiers des cas, l'insuffisance cardiaque et donc la dysfonction ventriculaire gauche, sont secondaires à la MCAS. L'efficacité du traitement médical et chirurgical a considérablement rehaussé les chances de survie des patients mais a fait grandement augmenter la prévalence de dysfonction

ventriculaire gauche et d'insuffisance cardiaque.²⁴¹ Cette augmentation de la prévalence est également liée avec l'utilisation plus fréquente de techniques diagnostiques.

Il est important de souligner que la présence de nombreux facteurs de risques de la MCAS peut inéluctablement conduire à l'occlusion thrombotique d'une artère coronaire, c'est-à-dire l'infarctus du myocarde. La taille de l'infarctus peut être réduite par une thrombolyse rapide et/ou une intervention d'angioplastie percutanée, mais un certain degré de nécrose myocardique est habituellement inévitable. Cette nécrose, même si elle est cliniquement silencieuse, amène le remplacement du tissu viable contractile par une cicatrice fibreuse non contractile. Ces modifications histologiques conduisent à des altérations architecturales et géométriques appelées remodelage ventriculaire, qui peuvent entraîner une dysfonction ventriculaire gauche systolique. La zone infarctée est la principale touchée par ce remodelage mais les zones saines non ischémiques peuvent également être touchées tardivement, ce qui entraîne une dysfonction systolique ventriculaire gauche encore plus sévère. La seule présence d'une dysfonction ventriculaire gauche va induire différents processus qui vont s'entretenir (cercles vicieux) (cf. figure 2.1). En effet, suite à un infarctus, comme il y a perte d'éléments contractiles, une baisse du débit cardiaque s'en suit.

En présence d'athérosclérose des coronaires, c'est le degré de sévérité de sténose coronarienne qui entraîne une réduction progressive de la RCV. Le débit coronarien mesuré au repos demeure le même et ce, sans égard au degré de sévérité de la sténose coronarienne chez des patients ayant une MCAS à un vaisseau et fonction ventriculaire gauche normale.²⁴⁶ Par contre, le **débit mesuré pendant l'hyperémie corrélait inversement avec le degré de sténose coronarienne**. En d'autres termes, le débit en état d'hyperémie maximal diminue progressivement quand le degré de sténose coronarienne augmente. La RCV commence à diminuer quand le degré de sténose coronarienne était autour de 40% (exprimé en pourcentage du diamètre du vaisseau) et approche de l'unité lorsque la sténose était de 80% et plus. Cela signifie que lorsque la sténose est de 80% et plus, la RCV est complètement épuisée (le débit en hyperémie = le débit au repos) et qu'une élévation de la charge de travail au dessus des conditions de base ne peut être compensée par une

augmentation adéquate du débit myocardique, ce qui conduit à de l'ischémie (cf. figure 2.7).

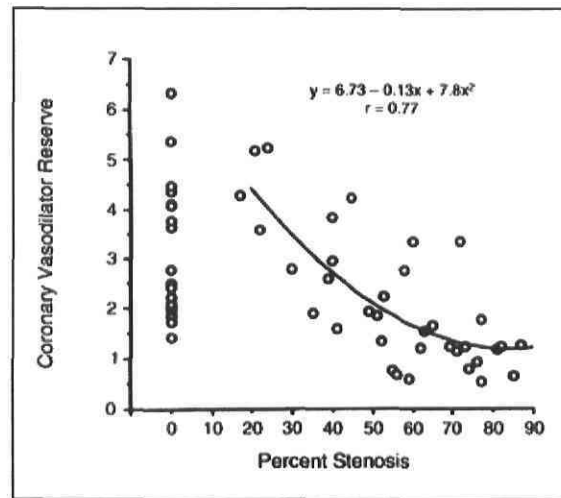


Figure 2.7 – Réserve coronarienne vasodilatatrice en relation avec le degré de sévérité de la sténose coronarienne exprimé en pourcentage du diamètre du vaisseau ($r = 0,77$). La RCV diminue de manière significative à mesure que la sténose augmente. La valeur de la RCV des 21 contrôles de l'étude est illustrée avec une valeur de 0% de sténose. Source : ²⁴⁶.

Outre les perturbations de la RCV dues à des sténoses coronariennes, des changements peuvent également être observés dans le myocarde sain, suite à un infarctus du myocarde. En effet, après un infarctus aigu du myocarde, il y a des anomalies sévères de la vasodilatation et ce, non seulement dans les vaisseaux de la zone d'infarctus mais aussi dans les régions myocardiques perfusées avec des coronaires angiographiquement normales. Les facteurs de risque de la MCAS, taux de cholestérol élevé, le fait de fumer, seraient également des acteurs qui contribueraient à la réduction de la réserve coronarienne.

La cardiomyopathie diabétique

La prévalence de diabète chez les patients avec SA serait d'environ 23% selon une étude prospective récente sur la SA.²³³ L'insuffisance cardiaque est un problème majeur chez les diabétiques. En effet, les diabétiques ont une prévalence et une sévérité de maladies cardiovasculaires beaucoup plus élevée que chez les non-diabétiques.^{247;248} La MCAS est très prévalente et est la cause principale de mortalité chez les diabétiques. Malgré cette

forte prévalence, bon nombre de patients diabétiques ont des symptômes cardiaques, angine et ischémie silencieuse, et ce, même s'ils ont des coronaires normales. Cela prouve que le diabète peut mener à une cardiomyopathie qui n'est pas nécessairement associée à la MCAS. En fait le risque d'infarctus du myocarde chez les diabétiques sans évidence de maladie coronarienne est le même que chez les patients non diabétiques ayant déjà fait un infarctus.²⁴⁹ De plus, la progression vers l'insuffisance cardiaque après un infarctus aigu du myocarde serait le double chez les diabétiques comparativement aux non-diabétiques. La forte prévalence d'hypertrophie et d'insuffisance cardiaque chez les diabétiques serait en partie reliée à l'incidence plus élevée d'hypertension dans cette population.

Il y a de plus en plus d'évidences que les diabétiques ont des anomalies dans la microcirculation coronarienne (RCV diminuée), ainsi qu'une augmentation de la résistance coronarienne. Cette faible capacité des coronaires à s'adapter à l'augmentation de la demande en oxygène pourrait expliquer l'incidence plus élevée d'angine et d'infarctus dans cette population et de dysfonctions ventriculaires gauches chroniques. La diminution de la RCV serait attribuable à l'augmentation du débit coronarien au repos, possiblement du à l'élévation de la demande en oxygène²⁵⁰ et/ou à la réduction du débit coronarien en hyperémie.²⁵¹ De plus, entre 20 et 40% des patients diabétiques démontrent des signes cliniques de dommages au système nerveux sympathique, c'est ce que l'on appelle la neuropathie diabétique. L'atteinte de ce système va directement affecter le débit coronarien puisqu'il est en partie contrôlé par le système nerveux sympathique. En fait, plus la neuropathie est sévère, plus la RCV est diminuée. Encore une fois, une dilatation insuffisante des coronaires au stress conduit à de l'ischémie myocardique et de la dysfonction ventriculaire gauche.²⁵² La neuropathie du système nerveux touche également les fibres considérées importantes pour la perception de la douleur ce qui explique le taux élevé d'infarctus et d'ischémie silencieuses.

En somme, la cardiomyopathie diabétique est le résultat de changements myocardiques majeurs au niveau structurel et fonctionnel. Aux troubles de la RCV et de la neuropathie diabétique (dénervation et altérations dans le niveau de cathécolamines myocardiques), s'ajoutent des problèmes métaboliques (épuiement du transporteur de glucose,

augmentation des acides gras libres), de fibrose et d'hypertrophie myocardique, de microangiopathie et de résistance à l'insuline.²⁵³

La cardiomyopathie hypertensive

L'hypertension est l'un des plus importants facteurs de risque d'insuffisance cardiaque et serait présente chez environ 30 à 40% des patients avec SA sévère.^{233;254} L'élévation de la tension artérielle et l'hypertrophie ventriculaire gauche concomitante sont associées avec des changements progressifs dégénératifs dans les cardiomyocytes avec l'accumulation de fibres de collagène. Cela conduit à de la dysfonction diastolique tandis que la dysfonction systolique ne se retrouve que très rarement dans les premiers stades de développement de l'hypertension primaire. L'hypertrophie ventriculaire gauche est également associée avec une élévation du risque d'infarctus du myocarde et d'arythmies ventriculaires. La figure 2.8 résume bien les interactions entre l'hypertension et les autres facteurs de risques souvent associés, vers la progression de l'insuffisance cardiaque.

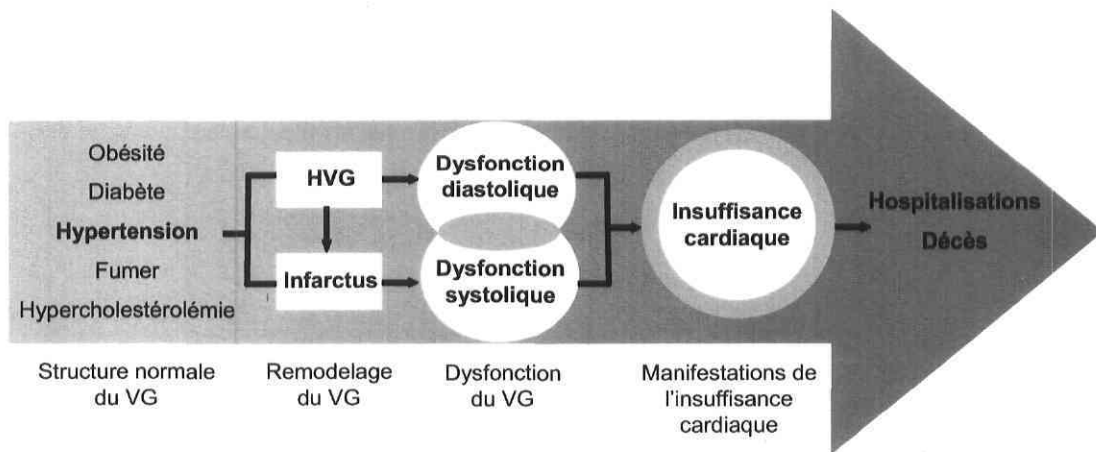


Figure 2.8 – Progression de l'insuffisance cardiaque à partir de l'hypertension. Inspiré de:
255

Plusieurs processus ont été suggérés pour affecter le cœur hypertendu et la figure 2.9 présente le résumé de ceux-ci ainsi que leurs interactions. Comme pour la SA, pour maintenir la performance cardiaque et diminuer le stress pariétal, le premier ajustement est l'hypertrophie compensatoire. Cette hypertrophie conduit à de la dysfonction diastolique. Vient ensuite une variété de mécanismes, comme l'altération de l'expression de gènes de

régulation de la contraction et des dysfonctions microvasculaires.²⁵⁶⁻²⁵⁹ Ces anomalies conduiraient ultimement à la dysfonction systolique ainsi qu'à de l'ischémie. La perte de cardiomyocytes entraînerait la dysfonction ainsi qu'à la décompensation cardiaque.²⁶⁰

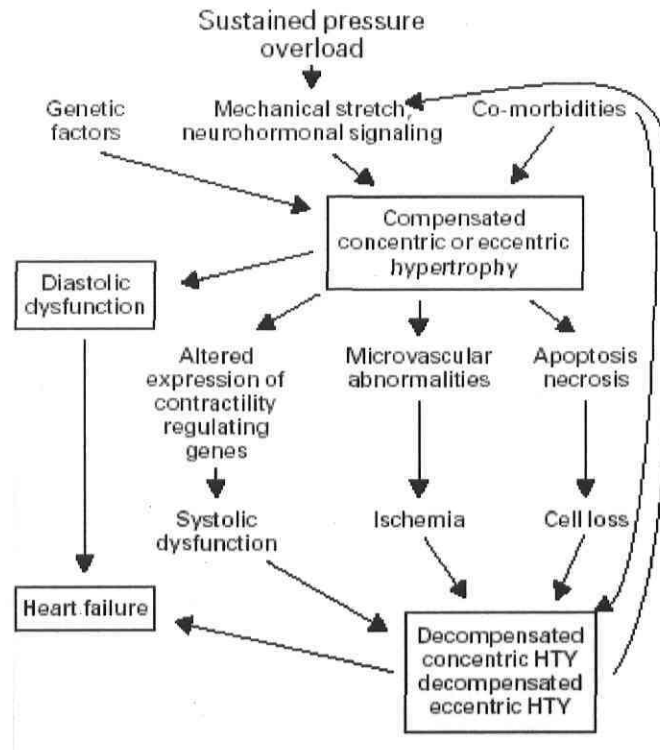


Figure 2.9 – Résumé des différents mécanismes affectant le développement de l'insuffisance cardiaque chez les patients hypertendus. Source: ²⁶⁰.

Le mécanisme physiopathologique de l'ischémie du cœur hypertendu serait associé à la réduction progressive de la RCV. Selon certains auteurs, la réduction de la RCV chez les patients hypertendus se ferait même avant la présence d'une hypertrophie ventriculaire gauche, voire même chez les patients avec une légère hypertension.²⁶¹⁻²⁶³ Un peu comme chez les patients avec SA, plusieurs facteurs peuvent modifier la réponse de la RCV chez les hypertendus. Le flot coronarien au repos peut être augmenté en raison d'une **demande en oxygène myocardique accrue** causée par l'élévation au repos de la fréquence cardiaque, de la tension artérielle systémique, du stress pariétal, de la pression diastolique du VG, et de la masse myocardique. La **réponse maximale** à un stimulus pharmacologique ou physiologique peut être **limitée** par une réduction de l'aire maximale du lit

microcirculatoire coronarien provoquée par des anomalies structurales des artères coronaires intramyocardiques, d'un tonus artériolaire coronarien accru, de la néoangiogénèse myocardique insatisfaisante en présence d'hypertrophie ventriculaire gauche, de la dysfonction de l'endothélium microvasculaire, ou de la compression systolique extra-vasculaire.²⁶¹ En d'autres termes, la diminution de la RCV chez les hypertendus est le résultat d'une interaction complexe entre des facteurs mécaniques et métaboliques, des anomalies structurelles et fonctionnelles de la microcirculation.²⁶⁴

En somme la physiopathologie de la dysfonction ventriculaire gauche doit tenir compte de 3 acteurs; **1)** le muscle cardiaque, **2)** la valve aortique et **3)** la compliance du système artériel et principalement celle de l'aorte. La dysfonction VG peut être due au seul fait de l'obstacle à l'éjection imposé par la SA. En réaction suite à l'élévation de la postcharge, il y aura une hypertrophie myocardique concentrique progressive qui entraînera elle-même une augmentation de la contrainte pariétale et baisse de la FÉ. En effet, la survenue d'une dysfonction ventriculaire gauche au cours de la SA répond aux situations physiopathologiques suivantes; **1)** soit la dysfonction s'installe du seul fait de l'obstacle à l'éjection que représente la sténose valvulaire serrée, c'est-à-dire une cardiomyopathie valvulaire ou **2)** soit une cardiomyopathie concomitante associée à une SA légère ou modérée. En d'autres termes, les patients avec SA à bas débit peuvent avoir une dysfonction ventriculaire gauche :

- directement reliée à la SA : « afterload mismatch » et la diminution de la RCV.
- concomitante : MCAS, diabète, hypertension.

Le défi est d'identifier la pathologie responsable de la dysfonction ventriculaire gauche et quantifier la contribution respective de la pathologie concomitante versus celle de la SA à la dysfonction ventriculaire gauche. L'identification de la responsabilité respective aura une influence importante sur le choix de traitement. De plus, il sera très important de quantifier le degré d'atteinte du VG, c'est-à-dire la présence d'une réserve contractile, qui elle a une très grande influence sur le pronostic.

2.2 Évaluation de la sévérité hémodynamique de la sténose aortique

Le premier déterminant du niveau de sévérité de la maladie chez les patients avec SA est le degré d'obstruction à l'éjection valvulaire. Selon les guides de pratique, la décision d'effectuer un RVA est dictée par les 2 critères mentionnés précédemment : **1)** la présence d'une SA sévère et **2)** la présence de symptômes. Il est donc primordial d'évaluer de façon précise la sévérité de la SA. Différents indices ont été proposés dans la littérature pour évaluer ce degré d'obstruction valvulaire que représente la SA et le tableau 2.3 ainsi que les prochaines pages en feront une brève description.

Critères de sévérité de la sténose				
Indice de sévérité	Technique de mesure	Légère	Modérée	Sévère
Vélocité maximale (m/s)	Écho-Doppler	2,5 - 3,0	3,0 - 3,9	≥ 4
Gradient moyen (mm Hg)	Écho-Doppler et cathétérisme	≤ 30	30-50	≥ 50
Aire valvulaire anatomique (AVA)	Écho-Doppler et résonance magnétique	> 1,5	≤ 1,5 et > 1,0	≤ 1,0
Aire valvulaire effective (AVE) (cm ²)	Écho-Doppler et cathétérisme	> 1,5	≤ 1,5 et > 1,0	≤ 1,0
Aire valvulaire effective indexée (AVEi) (cm ² /m ²)	Écho-Doppler et cathétérisme	> 0,9	≤ 0,9 et > 0,6	≤ 0,6
Indice de perte d'énergie (cm ² /m ²)	Écho-Doppler	-	-	≥ 0,50
Résistance valvulaire (dynes.s.cm ⁻⁵)	Écho-Doppler et cathétérisme	-	-	≥ 300
Pourcentage de perte de travail du VG (%)	Écho-Doppler et cathétérisme	-	-	≥ 25
Ratio des gradients	Écho-Doppler et cathétérisme	< 1,75	< 1,66	≥ 1,56

Tableau 2.3 – Critères de sévérité de la SA à débit normal utilisés soit en échocardiographie Doppler, au cathétérisme ou en résonance magnétique.

2.2.1 Gradient de pression et vitesse

Le rétrécissement de la voie d'éjection ventriculaire gauche cause une accélération du flot qui commence juste en amont de l'obstruction et atteint son maximum en un point situé juste en aval de l'orifice sténosé où le jet est le plus étroit, c'est la *vena contracta*. L'enregistrement de cette accélération de la vitesse est la base de la quantification de l'obstacle valvulaire par le Doppler, l'importance de l'accélération étant corrélée à la sévérité de la sténose. La détermination du gradient de pression par Doppler est basée sur la loi de conservation de l'énergie qui postule que, pour un flot s'écoulant dans un système fermé, l'énergie totale doit demeurer constante en tout point du système. Cette relation s'exprime à travers l'équation de Bernoulli, qui stipule que le gradient de pression entre le VG et l'aorte (ΔP) est relié à la vitesse maximale (V_2) dans la sténose, à la vitesse proximale de la voie de chasse (V_1), et à la densité de sang (ρ). Cette équation comprend les termes pour la conversion de l'énergie potentielle en énergie cinétique (accélération convective), les effets de l'accélération locale, et les pertes visqueuses. La vitesse sanguine (m/s) peut être convertie en gradient de pression (mm Hg) grâce à cette équation (cf. figure 2.10).

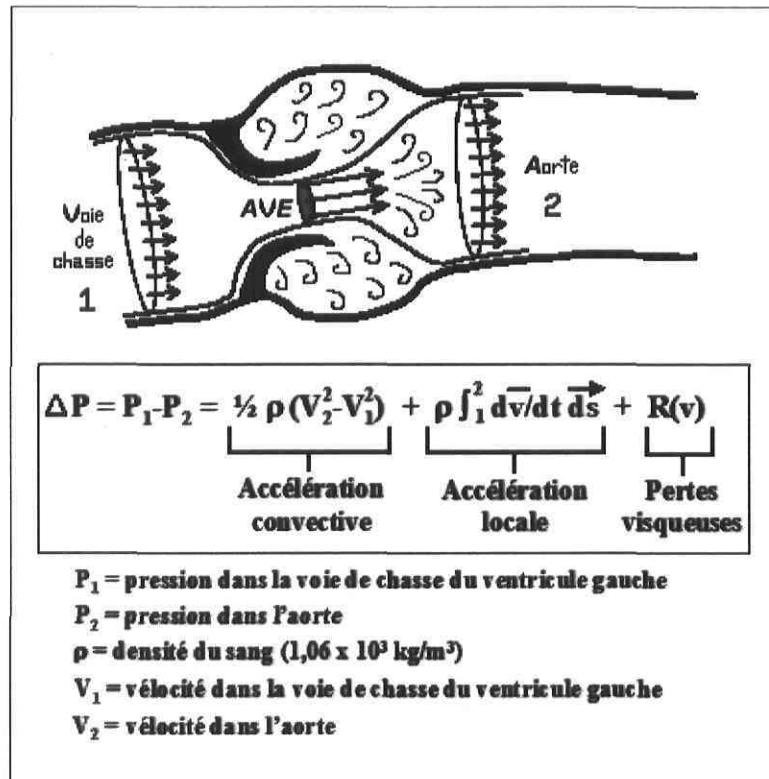
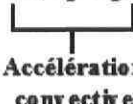


Figure 2.10 – Schéma du flot sanguin à travers une valve aortique rétrécie pour illustrer l'équation de Bernoulli. Cette équation permet de mesurer le gradient de pression à travers un orifice en utilisant les vitesses du sang. L'équation de Bernoulli est constituée de trois parties : 1) l'accélération convective, 2) l'accélération locale et 3) les pertes visqueuses.

Pour la pratique quotidienne clinique, les 2 derniers termes, soient l'accélération locale et les pertes visqueuses sont ignorées. En effet, entre la chambre de chasse ventriculaire gauche et l'endroit où le flot se contracte, c'est-à-dire la *vena contracta*, les pertes visqueuses peuvent être ignorées car l'écoulement comporte un profil plat. C'est en aval de la *vena contracta* que l'écoulement devient turbulent (pour des sténoses sévères) et génère des pertes visqueuses. Le terme d'accélération locale s'annule du fait que les mesures se font en moyenne durant la systole ou en pic de systole. En d'autres termes, dans la pratique clinique, le gradient maximal de pression entre le VG et l'aorte est dérivé de l'accélération convective (cf. figure 2.11).

$$\Delta P = 4 (V_2^2 - V_1^2)$$



**Accélération
convective**

V_1 = vitesse dans la voie de chasse du ventricule gauche

V_2 = vitesse dans l'aorte

Figure 2.11 – Équation de Bernoulli simplifiée pour la mesure du gradient maximal de pression dérivée de l'accélération convective. La constante 4 de cette équation tient compte de la densité du sang et des facteurs de conversion pour la mesure de la pression en millimètres de mercure ainsi que la vitesse en mètres par seconde.

Pour simplifier davantage, lorsque la vitesse proximale, ici celle de la voie de chasse du VG, est faible ($< 1,5$ m/s) et que la vitesse du jet transvalvulaire est élevée ($V_1^2 \ll V_2^2$), l'équation peut être simplifiée ainsi :

$$\Delta P = 4V_2^2$$

En effet, chez les patients avec SA, la vitesse dans la chambre de chasse ventriculaire gauche est suffisamment basse par rapport à la vitesse du jet pour être négligée. Ainsi, le **gradient maximal** correspond essentiellement à la mesure de la **vitesse maximale** à travers la valve surtout quand la vitesse à travers la sténose est très élevée. Pour ce qui est du **gradient moyen**, il est obtenu en calculant l'intégrale de tous les gradients instantanés acquis durant la période d'éjection ventriculaire.

La simplicité de la mesure de la vitesse et du gradient représente leur principal avantage. La variabilité entre les observateurs des laboratoires expérimentés est d'ailleurs très faible. Cependant, il est important de porter une attention particulière afin d'aligner le mieux possible le faisceau Doppler avec la direction du flot sanguin et ce pour éviter la sous-estimation de la vitesse et par conséquent des gradients de pression. De par sa simplicité, la détermination de la vitesse est un paramètre utile pour apprécier la sévérité de la SA ainsi que de suivre son évolution au cours du temps. C'est l'étude de Otto *et al.*, qui grâce à une analyse multivariée chez 123 patients avec SA, avait démontrée que les facteurs qui pouvaient le mieux prédire une évolution clinique défavorable, c'est-à-dire le RVA ou la

mort, étaient la vitesse maximale au repos ainsi que la progression de cette vitesse maximale dans le temps. De plus, les chances de demeurer vivants ou de ne pas avoir de RVA à 2 ans étaient de 21% pour les patients ayant des vitesses à l'entrée > 4 m/s, comparativement à 84% pour ceux ayant une vitesse < 3 m/s.²⁶⁵

Il est important de souligner que le gradient maximal mesuré par Doppler sera toujours supérieur au gradient pic-à-pic mesuré par cathétérisme car ce dernier représente la différence entre la pression maximale du VG et celle de l'aorte. Or ces 2 pics de pression ne sont pas en même temps. Le gradient pic-à-pic est donc peu pertinent sur le plan physiologique. De plus, outre la sévérité de la sténose, le gradient pic-à-pic est aussi largement influencé par la compliance artérielle systémique.^{266;267} Bien qu'il ait été démontré que le gradient mesuré par échocardiographie Doppler corrèle bien avec le gradient mesuré simultanément de manière invasive par cathétérisme, il demeure une différence dû au phénomène de recouvrement de pression. En effet, le gradient mesuré par Doppler est le gradient maximal que l'on retrouve à la *vena contracta* comparativement au gradient net, mesuré par cathétérisme, c'est-à-dire le gradient observé après recouvrement de pression. Des divergences parfois importantes sont observées entre les mesures de gradients obtenues ainsi par l'échocardiographie Doppler (gradient maximal) et celles acquises par cathétérisme (gradient net), en particulier chez les patients avec des petites aortes.

En effet, en présence d'une SA, il y a une perte d'énergie due aux turbulences engendrées dans le jet transvalvulaire. Comme Garcia *et al.*²⁶⁸ l'ont démontré, si la chambre réceptrice, c'est-à-dire la racine aortique, est de petite taille, le jet se ré-attache rapidement à la paroi aortique et une partie de l'énergie potentielle (pression sanguine) perdue en amont est récupérée en aval : il s'agit du **phénomène de recouvrement de pression** (cf. figure 2.12). Au contraire, si le diamètre de l'aorte est plus grand, le jet se disperse, il y a plus de turbulences, et par conséquent, peu ou pas d'énergie est récupérée. Le recouvrement de pression est pertinent sur le plan clinique lorsque le diamètre de la racine aortique au niveau de la jonction sino-tubulaire est < 30 mm, ce qui représente environ 50% des patients avec une SA.^{269;270}

Garcia *et al.*²⁶⁸ ont donc proposé un nouvel indice facilement mesurable par échocardiographie Doppler, **l'indice de perte d'énergie** qui tient compte de l'aire valvulaire effective (AVE) et de la surface de la section au niveau de l'aorte ascendante (SAA): *Indice de perte d'énergie* = $[(AVE \times SAA)/(SAA - AVE)]$. De plus, l'indice de perte d'énergie permet de réconcilier les mesures d'AVE obtenue par cathétérisme (avec recouvrement de pression) avec celles obtenues avec le Doppler, c'est-à-dire sans recouvrement de pression. En d'autres termes, l'équivalence entre les 2 méthodes diagnostiques pour le gradient se résume ainsi :

$$\text{Gradient Doppler} = \text{Gradient cathéter (net)} + \text{recouvrement de pression}$$

Comme cette expression dépend du débit transvalvulaire, pour tenir compte des différences entre les débits transvalvulaires au repos, l'indice de perte d'énergie a été indexé par la surface corporelle. La formule suivante représente donc la perte d'énergie à travers une valve aortique et d'une racine aortique, et ce, en assumant un débit transvalvulaire normal;

$$\left[\frac{(AVE \times SAA)}{SAA - AVE} \right] / \text{Surface corporelle}$$

Une valeur d'indice de perte d'énergie < 0,50-0,55 cm²/m² est le seuil qui a été proposé pour définir une sténose sévère. L'indice de perte d'énergie est également un indice qui dépend du débit, puisqu'il est calculé à partir de l'AVE.

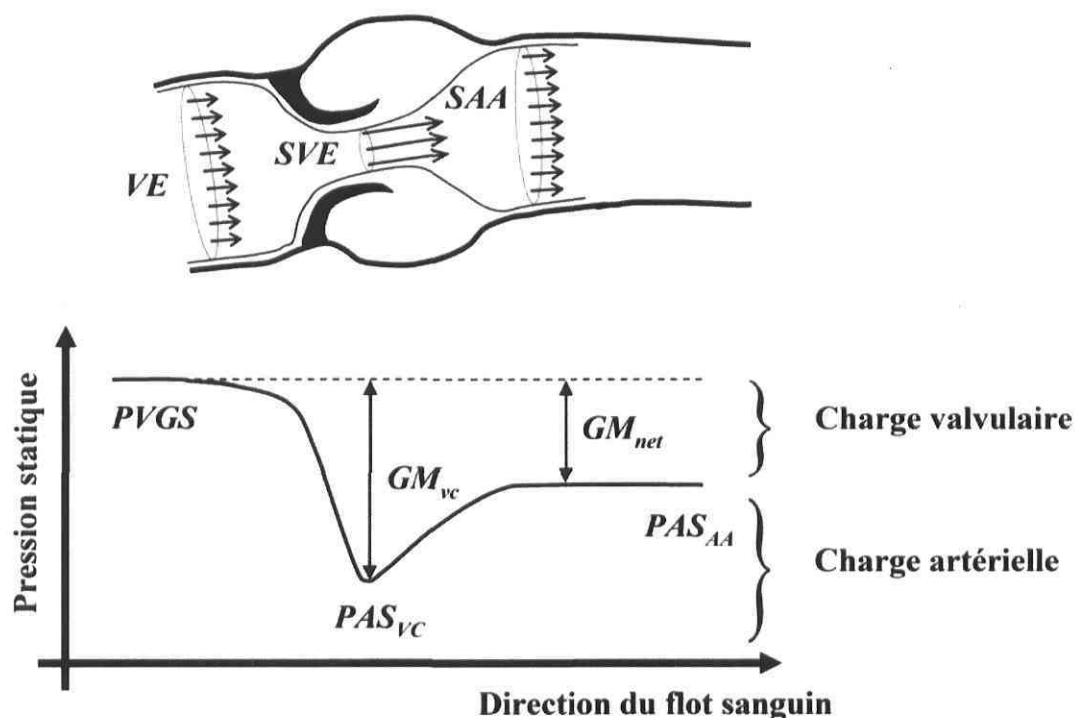


Figure 2.12 – Représentation schématique du flot et de la pression sanguine à travers la voie de chasse du VG, la valve aortique et l’aorte ascendante. VÉ : volume d’éjection, SVE : surface valvulaire effective, SAA : surface de l’aorte ascendante, PVGS : pression ventriculaire gauche systolique, PAS_{VC} : pression aortique systolique au niveau de la *vena contracta*, PAS_{AA} : pression aortique systolique au niveau de l’aorte ascendante, GM_{VC} : gradient transvalvulaire moyen au niveau de la *vena contracta*, GM_{net} : gradient transvalvulaire moyen net. Source : ⁵⁰.

La limitation majeure de l’utilisation de la vitesse maximale et des gradients est de sous-estimer le degré de sévérité lorsque le débit cardiaque est effondré. En effet, pour un débit transvalvulaire normal, plus le degré d’obstruction valvulaire augmente, plus la vitesse et les gradients transaortiques s’élèvent. Mais chez les patients ayant une SA sévère et un volume d’éjection bas, c’est-à-dire lorsqu’il y a présence simultanée d’une dysfonction ventriculaire gauche, l’élévation de la vitesse et des gradients transvalvulaires est seulement modérée. Leur dépendance vis-à-vis du débit cardiaque constitue donc une limitation majeure. Le critère de sévérité lorsque le débit cardiaque est normal, selon les dernières lignes directives est un gradient moyen > 50 mm Hg.⁹⁵

2.2.2 Aire valvulaire

Le concept de l'aire valvulaire est simple. Elle représente la surface de l'orifice disponible pour le passage du flot sanguin à travers la valve. L'aire valvulaire aortique normale chez les adultes est d'environ 3 à 4 cm². Par contre, selon la technique utilisée pour mesurer cette aire, on n'obtient pas le même résultat. En effet, quand le sang passe à travers une valve d'une **aire valvulaire anatomique (AVA)** donnée, il y a une contraction du flot sanguin formant ainsi un jet. L'endroit où la section du jet est la plus étroite est appelée la *vena contracta*. La surface de la *vena contracta* correspond à l'**aire valvulaire effective (AVE)**, comme le montre la figure 2.13. L'AVE représente donc l'aire minimale du jet située en aval de la valve, tandis que l'AVA est la surface anatomique de l'orifice valvulaire proprement dit.

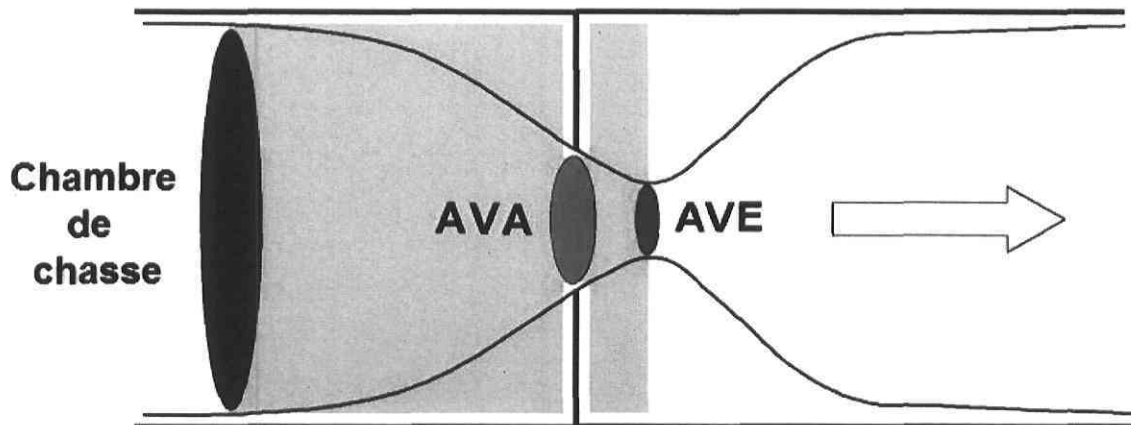


Figure 2.13 – Représentation schématique du débit à travers un orifice rigide et plat. AVA : aire valvulaire anatomique, AVE : aire valvulaire effective. Inspiré de : ²⁷¹.

Aire valvulaire anatomique

L'AVA maximale se mesure par échocardiographie à 2 dimensions soit par voie transthoracique, soit par voie transoesophagienne, et depuis tout récemment, par la résonance magnétique nucléaire.²⁷²⁻²⁷⁴ La planimétrie de l'AVA de la valve aortique par échocardiographie est parfois difficile et exige une grande expérience. La présence de calcium sur les feuillets valvulaire crée de l'ombrage ainsi que des réverbérations rendant le tracé de l'ouverture maximale problématique. Par ailleurs, l'orifice d'une valve très calcifiée peut être très complexe et n'est pas nécessairement facile à obtenir dans un même

plan d'images. Bien que l'échocardiographie transoesophagienne permette une meilleure définition des images, cet examen n'est pas fait chez tous les patients, car ce dernier requiert plus de temps et est plus invasif.^{275;276} La principale limitation de l'AVA est qu'elle ne reflète pas de façon précise le fardeau hémodynamique causé par la sténose. En effet, le gradient de pression transvalvulaire et donc la charge de travail imposée sur le VG dépend essentiellement de l'AVE et non de l'AVA. De plus, l'AVA est une mesure ponctuelle effectuée seulement à l'ouverture maximale et ceci ne reflète pas nécessairement l'ouverture moyenne sur l'ensemble de l'éjection systolique.

Dans le contexte de la SA à bas débit, l'AVA ne permet pas de régler le problème de l'estimation de la sévérité réelle chez ces patients. En effet, en état de bas débit, la force exercée sur les feuillets diminue et n'est donc pas assez élevée pour assurer une ouverture complète des feuillets. Par conséquent, l'AVA diminue. Ainsi, l'AVA est elle aussi influencée par le débit transvalvulaire même si c'est dans une moindre proportion que la vitesse maximale ou le gradient.

Aire valvulaire effective

L'AVE est le principal indice utilisé pour la détermination clinique du niveau de sévérité de la SA. Elle peut être déterminée autant de manière invasive par cathétérisme au moyen de **l'équation de Gorlin**, que par échocardiographie Doppler grâce à **l'équation de continuité**. Historiquement c'est l'AVE par l'équation de Gorlin qui a été introduite en premier et est demeurée longtemps l'étalon de référence. Le tableau 2.3 résume les seuils de sévérité selon les dernières lignes directrices de l'ACC/AHA.⁹⁵

Aire valvulaire effective par l'équation de Gorlin

L'aire valvulaire mesurée de manière invasive grâce à l'équation de Gorlin publiée dans l'*American Heart Journal* en 1951 a été la première tentative d'estimation de l'aire de valves sténotiques (en l'occurrence principalement la valve mitrale) ainsi que des shunts circulaires en utilisant des principes et formules hydrauliques développés pour des orifices fixes. L'application de formules de mécanique des fluides non turbulents à des valves

supposait que ces dernières étaient rondes et fixes. Dans ce cas, l'équation suivante pouvait être appliquée:

$$\text{Débit} = C_c \times \text{Aire} \times \text{Vélocité}$$

où C_c représente le coefficient de contraction du flot à la sortie de l'orifice, c'est-à-dire la *vena contracta*. Les changements de la vélocité sont proportionnels à la racine carrée de la pression en hauteur de mm Hg (h) d'un liquide reposant au-dessus de l'orifice en question. Donc la pression en hauteur d'un liquide au-dessus d'un orifice est convertie en vélocité à travers l'orifice ($P_1 - P_2 = h = \text{gradient de pression à travers l'orifice}$). L'équation suivante remplace le terme de vélocité dans l'équation précédente;

$$\text{Vélocité} = C_v \times \sqrt{2 \times g \times \text{Gradient}}$$

où g est l'accélération gravitationnelle qui est de 980 cm/s^2 , C_v est le coefficient de vélocité car seulement une certaine fraction de la pression est convertie en vélocité. Le reste est dissipé en chaleur. En combinant les 2 formules précédentes et en isolant l'aire, on obtient l'équation suivante :

$$\text{Aire} = \frac{\text{Débit}}{C_c \times C_v \times \sqrt{2 \times g \times \text{Gradient}}}$$

Les deux coefficients (C_c et C_v) sont finalement combinés en un seul coefficient C , une constante empirique qui combine les corrections pour la conversion de la pression en millimètres de mercure en centimètres d'eau. Cette constante a été dérivée de manière empirique, c'est-à-dire en comparant l'aire valvulaire calculée avec celle mesurée réellement à l'autopsie.²⁷⁷

$$\text{Aire} = \frac{\text{Débit}}{44,3 \times \sqrt{\text{Gradient moyen}}}$$

Il est important de noter que l'aire valvulaire calculée par l'équation de Gorlin est demeurée longtemps l'indice standard parmi lequel les autres indices de sévérité étaient comparés, et ce, même si la validation pour le calcul de l'aire de la valve aortique restait à faire.²⁷⁸ Par ailleurs, Dumesnil et Yoganathan ont démontré que l'équation de Gorlin originale comportait plusieurs erreurs et qu'en fait on devrait utiliser une constante de 50,4 plutôt que de 44,3.

La mesure de l'aire valvulaire par l'équation de Gorlin a été longtemps considérée comme une mesure indépendante du débit transvalvulaire. Ce sont différentes études, autant *in vitro* qu'*in vivo* qui ont permis de démontrer que ce n'était pas le cas et que l'aire peut changer avec le débit et ce même sur des valves sévèrement sténosées, c'est-à-dire que l'aire change avec les variations de débit transvalvulaire.²⁷⁸⁻²⁸⁹

Cette dépendance vis-à-vis le débit transvalvulaire a été souvent remise en question car a priori, il était plutôt difficile de croire que des valves calcifiées avaient encore une certaine flexibilité. De ce fait, plusieurs auteurs ont remis en question l'exactitude de l'équation de Gorlin comme telle.²⁸⁰⁻²⁸² Ces auteurs ont suggéré que ces variations d'aire valvulaire par rapport au débit étaient dues à une flot-dépendance du coefficient de contraction inclus dans la formule de Gorlin. En effet, il a été suggéré que ce coefficient puisse diminuer dans des conditions de bas débit, ce qui causerait une sous-estimation de l'aire valvulaire.

Aire valvulaire effective par l'équation de continuité

Le calcul de l'aire valvulaire effective (AVE) se fait grâce à l'équation de continuité, basée sur le principe de conservation de la masse. Plus spécifiquement, le volume d'éjection dans la voie de chasse du VG et celui passant à travers la valve aortique sont équivalents.

$$Volume_{(voie\ de\ chasse)} = Volume_{(valve\ aortique)}$$

Le volume d'éjection de la voie de chasse du VG est :

$$Volume\ d'\acute{e}jection_{(voie\ de\ chasse)} = Aire_{(voie\ de\ chasse)} \times ITV_{(voie\ de\ chasse)}$$

Du côté du volume d'éjection de la valve aortique, il est le produit de l'aire de la valve aortique par l'intégrale temps-vélocité (ITV) de cette dernière.

L'aire de la voie de chasse est déterminée à partir de son diamètre mesuré en échocardiographie 2D, en assurant qu'elle a une forme circulaire :

$$Aire_{(voie\ de\ chasse)} = \pi \left(\frac{diam\grave{e}tre_{(voie\ de\ chasse)}}{2} \right)^2$$

L'intégrale temps-vélocité représente la somme (intégration) de toutes les vitesses du flot sanguin pendant la durée de ce dernier. L'intégration des vitesses est nécessaire puisque le flot cardiaque est pulsé et la vitesse varie pendant une même éjection. Elle se mesure à l'aide du Doppler pulsé à proximité de la valve aortique. L'ITV de la valve aortique se mesure avec le Doppler continu, dans la fenêtre échocardiographique offrant la plus grande vitesse.

L'équation d'équivalence des volumes d'éjection peut donc être réécrite comme ceci;

$$Aire_{(voie\ de\ chasse)} \times ITV_{(voie\ de\ chasse)} = Aire_{(valve\ aortique)} \times ITV_{(valve\ aortique)}$$

Comme tous les paramètres peuvent être mesurés, sauf l'aire de la valve aortique, l'équation devient alors :

$$Aire\ valvulaire\ effective_{(valve\ aortique)}\ (AVE) = \frac{Aire_{(voie\ de\ chasse)} \times ITV_{(voie\ de\ chasse)}}{ITV_{(valve\ aortique)}}$$

La figure 2.14 illustre bien les différentes étapes qui permettent le calcul de l'AVE avec l'équation de continuité par échocardiographie Doppler.

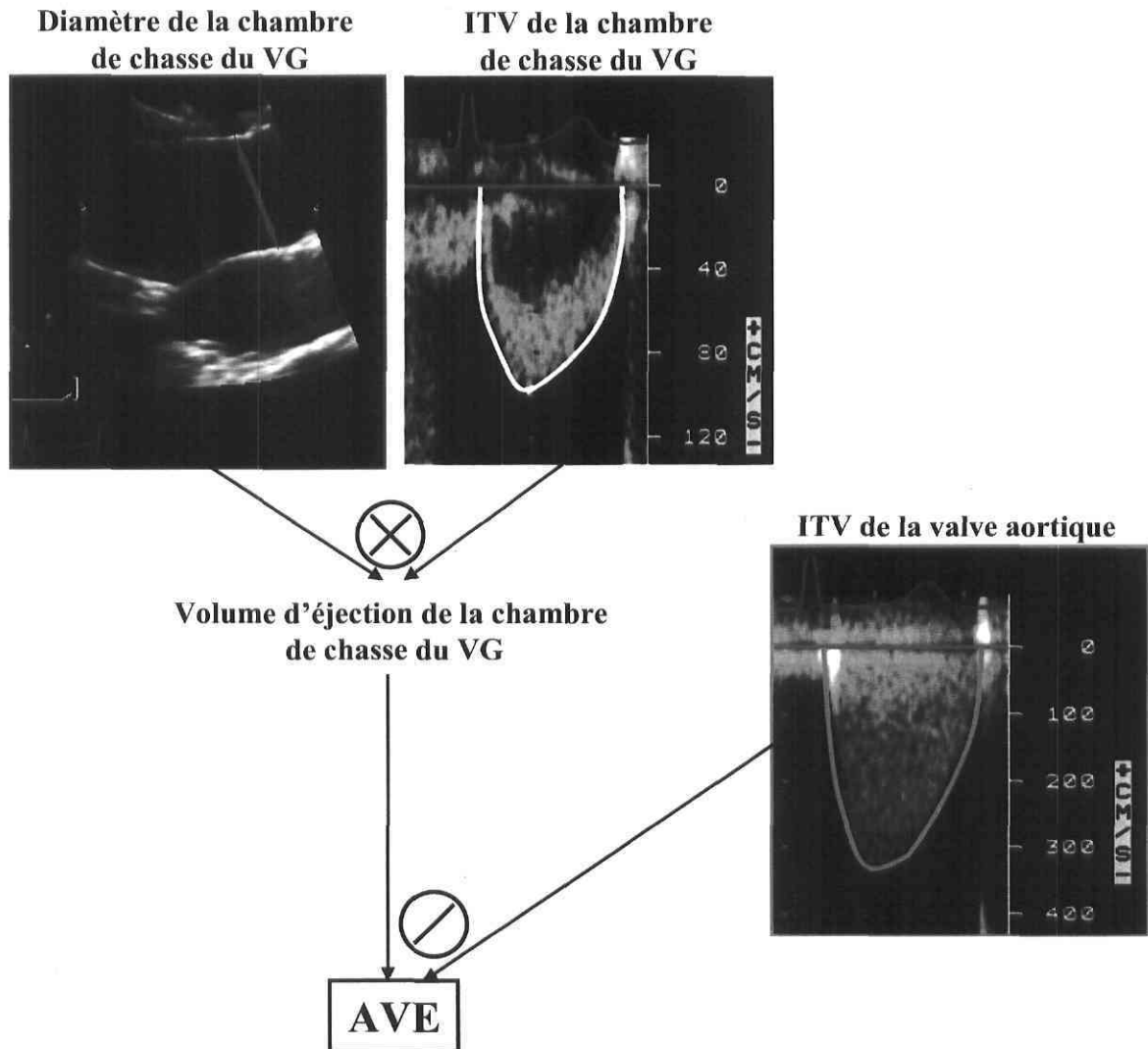


Figure 2.14 – Étapes permettant le calcul de l'AVE par l'équation de continuité. ITV : intégrale temps-vélocité, AVE : aire valvulaire effective.

L'utilité de la mesure de l'AVE par l'équation de continuité a été validée par de nombreuses études qui comparaient les mesures d'AVE par échocardiographie avec celles obtenues de manière invasive par cathétérisme.²⁹⁰⁻²⁹³ Dans les laboratoires bien expérimentés, l'erreur de mesure est de 5 à 8%, donc un changement de plus de 0,15 cm² est cliniquement significatif.

Plusieurs études ont démontré que l'AVE est une mesure qui dépend du débit malgré ce que certains pensaient à l'origine.^{281;282;284;286-288;294-304} Selon Bermejo *et al.*, les facteurs

associés à une augmentation d'aire valvulaire étaient, en analyse multivariée, le débit transvalvulaire au repos, la fonction ventriculaire gauche, l'étiologie valvulaire (dégénérative calcifiante comparativement à la maladie rhumatismale et la bicuspidie) et le taux d'élévation du débit induit par la dobutamine.³⁰⁰ De plus, selon Shively *et al.*, cette dépendance de l'aire valvulaire par rapport au débit transvalvulaire varie de beaucoup entre les patients; certains patients démontrent aucune élévation d'aire valvulaire tandis que d'autres ont une augmentation de $\geq 50\%$ avec la dobutamine. Les patients démontrant la plus grande variation sont ceux avec des valves tricuspides d'étiologie dégénérative calcifiante, ce qui corrobore les résultats de Bermejo *et al.*³⁰⁰ Malheureusement, bien que l'aire valvulaire change avec l'augmentation du débit, ce comportement demeure imprévisible à partir des mesures au repos.

Chez les patients ayant une accélération du flot dans la voie de chasse du VG, le volume d'éjection mesuré dans la voie de chasse et, par conséquent, l'AVE sont surestimés. Une alternative est alors de remplacer le volume d'éjection mesuré dans la voie de chasse par celui obtenu par la méthode des disques biplans de Simpson.³⁰⁵

Ratio de vélocité (index de perméabilité)

Le ratio de vélocité est aussi appelé indice de perméabilité ou indice sans dimension puisqu'il provient de la division de l'intégrale temps-vélocité de la voie de chasse du VG sur l'intégrale temps-vélocité à travers la valve aortique :

$$\text{Ratio} = \frac{\text{Intégrale Temps Vélocité}_{(\text{voie de chasse})}}{\text{Intégrale Temps Vélocité}_{(\text{valve aortique})}}$$

Le ratio de vélocité est en quelque sorte une simplification de l'équation de continuité car on élimine l'aire de la voie de chasse qui est une des principales sources d'erreurs. En effet, une erreur sur la mesure du diamètre de la voie de chasse du VG entraîne une erreur encore plus grande de l'aire de la voie de chasse et donc de l'AVE car ce diamètre est élevé au carré dans l'équation de continuité. En ce sens, le ratio de vélocité est un indice robuste, vu

la simplicité de l'acquisition des ITV. Chez les patients où la voie de chasse est difficile à visualiser, le ratio de vélocité offrirait donc un avantage.²⁹³

Un ratio de vélocité normal est légèrement inférieur à 1. Plus le ratio diminue, plus la sévérité de la sténose est sévère. Si le ratio de vélocité est $\leq 0,25$, cela signifie que l'ouverture de la valve aortique est réduite du quart de sa taille normale. Tout comme la mesure de l'aire valvulaire, le ratio de vélocité dépend du débit cardiaque.

Aire valvulaire indexée

Peu importe l'aire valvulaire utilisée, anatomique ou effective par l'équation de Gorlin ou par l'équation de continuité, la principale limitation est qu'elles ne sont pas normalisées pour la surface corporelle et par conséquent elles ne prennent pas en compte la variation des besoins hémodynamiques en relation avec la surface corporelle. En effet, le débit cardiaque normal est différent chez une personne ayant une surface corporelle de $1,5 \text{ m}^2$ (5 litres/minute) comparativement à celle ayant une surface de $2,5 \text{ m}^2$ (8 litres/minute). Ainsi une AVE de $1,2 \text{ cm}^2$ représente une sténose sévère chez un patient avec une surface corporelle de $2,5 \text{ m}^2$ alors que chez un patient avec une surface corporelle de $1,5 \text{ m}^2$, cela constitue seulement une sténose modérée.

Le tableau 2.4 illustre bien que pour des patients ayant la même aire valvulaire mais différentes surfaces corporelles, l'aire valvulaire effective indexée varie de 0,48 à 0,80 cm^2/m^2 .

Patients #	1	2	3	4	5
Surface corporelle (m ²)	1,5	1,75	2,0	2,25	2,5
Débit cardiaque (l/min)	4,5	5,25	6,0	6,75	7,5
Aire valvulaire effective (cm ²)	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2
Aire valvulaire effective indexée (cm ² /m ²)	0,80	0,69	0,60	0,53	0,48
Gradient moyen (mm Hg)	13	17	23	29	35

Tableau 2.4 – Comparaison de l'aire valvulaire effective indexée et du gradient transvalvulaire moyen chez 5 patients hypothétiques ayant la même aire valvulaire effective mais différente surface corporelle. Pour la simulation, le gradient moyen était calculé en assumant un index cardiaque de 3 l/min/m², une fréquence cardiaque de 60 battements/minute, et un temps d'éjection systolique de 350 ms. Modifié de ³⁰⁶.

L'utilisation d'aires valvulaires non normalisées pour la surface corporelle peut donc causer des erreurs dans l'estimation de la sévérité de la sténose. Il est donc recommandé d'indexer l'aire valvulaire par rapport à la surface corporelle. Une aire valvulaire indexée $\leq 0,6$ cm²/m² correspond alors à une sténose sévère (cf. tableau 2.3).

L'aire valvulaire indexée a de toute évidence les mêmes limitations que l'aire valvulaire non indexée : *1)* elle dépend du débit transvalvulaire, *2)* elle ne tient pas compte du recouvrement de pression et elle peut donc surestimer la perte d'énergie ventriculaire gauche causée par la sténose chez les patients ayant une petite aorte ascendante. De plus, l'aire valvulaire indexée peut surestimer la sévérité de la sténose chez les patients obèses. Le débit cardiaque peut augmenter de 25 à 30% avec la surcharge pondérale. Cependant cette augmentation n'est pas linéaire et elle atteint un plateau pour des indices de masse corporelle élevés.

2.2.3 Résistance valvulaire

Même avant que la formule de Gorlin ne soit publiée en 1951, Dow *et al.*³⁰⁷ et Silber et ses collègues³⁰⁸ proposaient une formule très simple, basée sur la loi de Poiseuille, pour estimer le degré de sévérité d'une sténose; l'indice de sténose (*stenotic index*) communément appelé maintenant résistance valvulaire. Cet indice était simplement le gradient de pression divisé par le débit cardiaque.

$$\text{Indice de sténose (Résistance)} = \frac{\text{Gradient de pression}}{\text{Débit cardiaque}}$$

Cette relation est analogue au calcul de la résistance électrique défini par la loi d'Ohm ($V = RI$) où V est le voltage, c'est-à-dire la différence de potentiel (gradient de pression), R la résistance électrique et I l'intensité de courant (débit sanguin).

$$R = \frac{V}{I}$$

Ce concept a été initialement occulté par le succès de l'équation de Gorlin. La condamnation hâtive par Rodrigo *et al.* en 1953, a probablement eu un grand impact.³⁰⁹ Selon eux, le calcul de la résistance valvulaire a de grandes limitations; 1) l'utilisation de la formule de Poiseuille n'est pas justifiée car le flot à travers une valve cardiaque n'est pas laminaire, 2) le terme de résistance implique une corrélation directe entre le débit transvalvulaire et le gradient de pression, tandis que le gradient de pression varie plutôt en fonction du débit au carré.

$$\text{Gradient} \propto \text{Débit}^2$$

En d'autres termes en calculant la résistance valvulaire, c'est-à-dire en divisant le gradient de pression par le débit cardiaque, on obtient un terme qui est une **fonction linéaire du débit transvalvulaire**, donc selon eux, qui ne veut rien!

Les études de Cannon et Ford, respectivement en 1992 et 1990 ainsi que l'éditorial de ce dernier ont mis en évidence l'avantage potentiel de la résistance valvulaire.^{285;310;311} Pour eux, le calcul de la résistance valvulaire offre l'avantage d'être très simple; le gradient divisé par le débit (2 mesures directes) et s'exprime en dynes.sec.cm⁻⁵.

$$RES = \frac{1333 \times \text{Gradient moyen}}{\text{Débit transvalvulaire}}$$

1333 est le facteur de conversion pour passer des mm Hg aux dynes.sec.cm⁻⁵.

D'après ces auteurs, l'avantage majeur de cet indice par rapport à l'aire valvulaire de Gorlin, est qu'il ne requiert pas de constante, laquelle semble varier avec le débit transvalvulaire, le gradient, la viscosité ainsi que la turbulence. L'éditorial de Ford *et al.* présente même plusieurs raisons pour lesquelles la résistance valvulaire devrait être utilisée comme indice dans la description de la sévérité de la SA : ³¹¹

- 1) la base théorique de l'équation de Gorlin est fausse;
- 2) la résistance est moins influencée par le débit que l'aire valvulaire;
- 3) le calcul de la résistance valvulaire est plus « naturel » que celui de l'AVE puisqu'il implique seulement le ratio du gradient sur le débit.

Plusieurs auteurs ont suggéré que la mesure de la résistance valvulaire est un indice qui est indépendant du débit transvalvulaire.^{284;285;299;300;310;312;313} Selon ces auteurs, le fait que la résistance soit indépendante du débit constituerait un avantage majeur pour distinguer, parmi les patients avec SA à bas débit et à bas gradient, ceux ayant une SVS de ceux ayant une SPS.^{285;299;314} L'étude de Cannon *et al.*, a été la première à rapporter que la résistance valvulaire permettait la distinction entre les SVS des SPS. Cependant le nombre de patients dans l'étude était très faible; 3 patients avec SVS et 4 avec SPS. Il est important de souligner de plus que le gradient moyen séparait déjà assez bien les 2 groupes.²⁸⁵

Alors que plusieurs études apportaient des arguments en faveur de la résistance valvulaire, d'autres études soulignaient le fait que les aires valvulaires par l'équation de Gorlin ou l'équation de continuité étaient dépendantes du débit transvalvulaire chez les patients avec SA.^{284;286;287;294-296;298-300;302} C'est donc dans ce contexte que le calcul de la résistance valvulaire (RES) a été proposé comme un indice alternatif pour évaluer la sévérité de la SA car elle semblait moins dépendante du débit que l'aire valvulaire.^{284;285;299;300;310;311;315}

Cependant d'autres auteurs ont suggéré que, la résistance est dépendante du débit au même titre que les autres indices,^{287;288;316;317} et ce aussi bien dans les SA natives que dans les

prothèses valvulaires. Le fait que la résistance soit dépendante du débit n'exclut pas cependant que l'analyse de ses changements durant une échocardiographie de stress à la dobutamine ou au nitroprusside puisse être utile pour distinguer les SVS des SPS. À cet effet, deFilippi *et al.*²⁹⁶ ont observé que chez les patients avec SA à bas débit, ceux ayant une SVS, la RES augmente plus comparativement à ceux ayant une SPS, tel que décrit subséquemment au tableau 2.7.

Cependant, l'utilité de la résistance valvulaire a été remise en cause par une étude qui comparait la performance de différents indices de sévérité de la SA incluant la résistance, en utilisant les trousses chirurgicales de la valve comme méthode de référence.³¹⁸ La résistance valvulaire n'apportait aucune information supplémentaire pour faire la distinction entre les patients avec SVS versus ceux avec SPS. Pire encore, le meilleur facteur de discrimination était le gradient moyen, et ce, même chez le sous-groupe de patients avec un gradient moyen < 50 mm Hg. Le tableau 2.5 présente la conclusion de différentes études ayant étudié la dépendance de la résistance valvulaire vis-à-vis du débit.

Indépendante du débit	Dépendante du débit
Dow ³⁰⁷	Rodrigo ³⁰⁹
Silber ³⁰⁸	Burwash ²⁸⁷
Ford ³¹⁰	Voelker ²⁸⁸
Cannon ²⁸⁵	deFilippi ²⁹⁶
Casale ²⁸⁴	Tsai ³¹⁶
Ford ³¹¹	Roger ³¹⁸
Ho ³¹⁵	Eriksson ³¹⁷
Blitz ²⁹⁹	
Bermejo ³⁰⁰	
Takeda ³¹³	
Antonini-Canterin ³¹⁹	

Tableau 2.5 – Résumé des études ayant étudié la dépendance de la résistance valvulaire vis-à-vis du débit.

Il existe donc beaucoup de controverses sur le degré de dépendance de la résistance valvulaire vis-à-vis du débit et son éventuelle utilité pour évaluer la sévérité de la SA, non

seulement chez les patients avec fonction ventriculaire gauche normale mais aussi et surtout chez ceux en état de bas débit cardiaque.

2.2.4 Pourcentage de perte de travail (Stroke Work Loss)

Proposé pour la première fois en 1967, le pourcentage de perte de travail du VG s'exprime par cette formule;

$$\text{Pourcentage de perte de travail} = \frac{\Delta \text{Gradient moyen}}{(\Delta \text{Gradient moyen} + \text{PAS})} \times 100\%$$

où *PAS* représente la pression artérielle systolique mesuré par sphygmomanométrie.³²⁰ Cet indice représente la quantité d'énergie que le VG dissipe en chaleur à cause de l'obstruction valvulaire.

L'étude de Bermejo *et al.* a démontré que parmi les indices de sévérité de la SA testés (vélocité maximale, gradient moyen, AVE et résistance valvulaire), le pourcentage de perte de travail avait la plus grande efficacité pour prédire le statut symptomatique et le devenir clinique de patients avec SA, même si la fonction ventriculaire gauche était abaissée. Plus précisément, si la perte de travail du VG est > 23%, la probabilité d'avoir des symptômes attribuables à la SA est > 80%, tandis que si elle est \geq 25%, la survie médiane sans RVA était de 1 an seulement.³²¹ La principale raison de la plus grande efficacité clinique du pourcentage de perte de travail par rapport aux autres indices est qu'il tient compte de la pression artérielle systolique (*PAS*). Une faible pression artérielle systolique est souvent le signe d'une SA sévère. En effet, des valeurs plus élevées de pourcentage de perte de travail sont retrouvées lorsque la *PAS* s'abaisse, et ce, pour un même gradient de pression. Bien que la *PAS* ait également d'autres effets sur les indices de sévérité de la SA, ces répercussions n'ont pas diminués la performance du pourcentage de perte de travail observé dans l'étude de Bermejo.²⁶⁶

Un autre avantage de la mesure du pourcentage de perte de travail est qu'elle ne requiert que la mesure des gradients de pression. Ceci est un grand atout puisque comparativement à la mesure de l'AVE, la mesure du débit transvalvulaire n'est pas requise. Ceci limite les

sources d'erreurs techniques fréquentes lors de la mesure du débit, autant en échocardiographie qu'au cathétérisme. En somme, les patients ayant un pourcentage de perte de travail > 25% sont sujets à être symptomatiques et d'avoir un mauvais pronostic, et ce, sans égard à leur présent statut symptomatique. Bien que cette étude suggère que cet indice est meilleur même chez les patients avec mauvaise fonction ventriculaire gauche, ceci demeure spéculatif puisque les gradients de pression, principale composante de la formule, sont diminués.³²¹ Par ailleurs selon Burwash *et al.*, cet indice dépend du débit transvalvulaire, et ce, autant en présence de débit transvalvulaire normal qu'effondré.^{287;304} Deux autres études rapportent, tant sur un modèle *in vitro* que chez des patients avec SA à bas débit, que cet indice varie en fonction du débit transvalvulaire.^{288;299} La relative indépendance face au débit transvalvulaire observée dans certaines études pourrait être due à une augmentation concomitante de l'AVE.^{320;322}

2.2.5 Degré de calcification

C'est l'étude de Rosenhek *et al.* qui a démontré que le degré de calcification de la valve aortique à l'échocardiographie, (cf. tableau 2.6), était un facteur prédictif d'événements chez des patients avec SA sévère asymptomatiques.³²³

Sévérité de la calcification	Degré de calcification de la valve aortique à l'échocardiographie
Absente	1
Légère (petits foyers isolés)	2
Modérée (foyers larges et multiples)	3
Sévère (épaississement extensif et calcification de tous les feuillets)	4

Tableau 2.6 – Sévérité de la SA selon le degré de calcification. Inspiré de ³²³.

En effet, en combinant des données cliniques et échocardiographiques dans une analyse multivariée, le degré de calcification était le seul facteur prédictif indépendant du devenir du patient. La combinaison d'un degré de calcification modéré ou sévère à une progression

rapide de la vélocité aortique est associée à un mauvais pronostic : 80% d'événements à 2 ans. Ce groupe de patients devrait même éventuellement être considéré pour un RVA précoce plutôt que d'attendre la survenue de symptômes.

D'autres méthodes plus précises d'évaluation du degré de calcification de la valve aortique, comme la tomographie par électrons (Electron-Beam Computed Tomography; EBCT) montre une forte association ainsi qu'une valeur diagnostique pour la SA sévère.³²⁴ En effet, le degré de calcification trouvé à l'EBCT corrèle inversement avec la réduction de l'AVE ($r = -0,79$) tandis qu'il y a une relation directe avec la vélocité maximale ($r = 0,86$), mesuré par l'échocardiographie. Le degré de calcification est donc un marqueur de la sévérité de la SA et a une valeur pronostique importante chez les patients asymptomatiques.

Le principal avantage du score de calcification est qu'il est bien sûr totalement indépendant du débit et qu'il ne requiert pas de stimulation à la dobutamine. Il pourrait donc s'avérer utile pour évaluer la sévérité de la sténose chez les patients avec SA à bas débit. Un score de calcification > 2000 unités Agatston (UA), ce qui correspond à environ 1 200 mg de calcium, est un critère permettant de confirmer une SA sévère ($AVE < 1 \text{ cm}^2$), alors qu'un score $< 1\ 100$ UA (≈ 650 mg de calcium) confirme en général que la sténose n'est pas sévère. Cependant du fait que la relation entre le score de calcification et l'AVE est curvilinéaire, il y a une zone d'incertitude entre 1 100 et 2000 UA. Intuitivement, on pourrait également penser que la relation entre l'AVE et le score de calcification est différente dans les valves tricuspides que dans les valves bicuspides. Cet aspect n'a cependant pas été investigué dans les études antérieures. La limitation de la mesure du score de calcification par EBCT est le coût élevé et la faible disponibilité de ces appareils. L'échocardiographie peut aussi être utilisée. Cependant, le score obtenu par échocardiographie est semi quantitatif (tableau 2.6) et la reproductibilité intra et inter-observateur est plus ou moins bonne. D'autres méthodes telles que la tomographie à multi-barrettes ou la résonance magnétique nucléaire peuvent aussi être utilisées pour mesurer le degré de calcification valvulaire. Des études sont nécessaires afin d'évaluer l'utilité du score de calcification pour l'évaluation de la sévérité de la sténose chez les patients avec SA à bas débit.

2.2.6 Ratio des gradients

Un nouvel indice a récemment été proposé.³²⁵ Il est basé sur la forme des tracés de vélocités de l'aorte : le ratio de la diminution du gradient de pression maximal au moyen :

$$\text{Ratio des Gradients} = \text{Gradient maximal} / \text{Gradient moyen}$$

Cet indice repose sur l'hypothèse que chez une SA modérée, le signal en Doppler continu a une augmentation rapide et une diminution lente comparativement à celui d'une SA sévère qui a une forme plutôt symétrique. En terme qualitatif, la forme de ces signaux est composé de 3 principaux éléments : **1)** la hauteur ou la vélocité maximale, **2)** la largeur ou le temps d'éjection, et **3)** le temps pour obtenir la vélocité maximale. Ces 3 éléments sont affectés par la sévérité de la sténose et la fonction ventriculaire gauche. Le ratio du gradient maximal au gradient moyen permettrait donc de quantifier ces variations de forme et ainsi de déterminer la sévérité de la sténose. Le meilleur seuil pour dichotomiser entre la SA sévère et modérée était un ratio inférieur à 1,61, et ce, indépendamment de la fraction d'éjection (FÉ > 40% : sensibilité 68% et spécificité 58%, FÉ < 40% sensibilité 67% et spécificité 58%). Même si cet indice permet de distinguer les SA sévères des modérées, ce ratio n'est pas un substitut pour l'échocardiographie de stress à la dobutamine mais plutôt un signe d'investiger davantage si le ratio est modéré (< 1,66) en présence d'une faible FÉ. Il demeure à confirmer si ce ratio permet la distinction des patients ayant une contractilité intrinsèque préservée comparativement à des patients ayant des pathologies concomitantes et une réserve inotrope grandement diminuée.

2.2.7 Problématique des patients à bas débit et utilité de la dobutamine

La présence d'une altération de la fonction ventriculaire gauche et d'un rétrécissement de la valve aortique pose un problème de diagnostic de la sévérité réelle de la SA. En effet, comme le VG ne génère pas une énergie suffisante pour ouvrir complètement la valve, l'aire valvulaire sera sous-estimée et la sévérité surestimée. Le gradient, quant à lui, sera diminué à cause de l'état de bas débit cardiaque et sera donc sous-estimé. En d'autres termes, l'effondrement du débit cardiaque peut conduire au calcul d'une aire valvulaire

rencontrant les critères d'une SA sévère, tout en ayant de faibles gradients. Cette contradiction rend difficile l'estimation de la sévérité réelle de la sténose. Le tableau 2.3 à la page 99 présente un résumé des différents indices et seuils de sévérité pour la quantification de la sévérité de la SA. À cet effet, il est important de mentionner que les critères de sévérité présentés dans le tableau 2.3 ont été établis sur des populations de patients ayant, pour la plupart, une fonction ventriculaire gauche normale. Or la totalité des indices de sévérité hémodynamique, à l'exception peut-être de la résistance dont le statut demeure encore incertain, sont dépendants du débit. Donc, les critères de sévérité habituels proposés par l'ACC/AHA (cf. tableau 2.3) ne sont pas nécessairement valables chez les patients en état de bas débit. Pour palier à ce problème, l'ACC/AHA suggère fortement qu'un stress pharmacologique soit effectué chez les patients avec SA et fonction ventriculaire gauche effondrée afin de confirmer la sévérité de la SA.³²⁶

L'évaluation échocardiographique sous une perfusion d'une dose croissante de dobutamine, permet de répondre à 2 questions cruciales et défis majeurs que présentent le management thérapeutique des patients avec SA à bas débit et à bas gradient :

- 1) existe-il une réserve contractile ventriculaire gauche sous dobutamine?
- 2) quel est le niveau réel de sévérité hémodynamique de la SA (*SVS* versus *SPS*)?

C'est l'étude de deFilippi *et al.* en 1995 qui a été la première à proposer une échocardiographie de stress à la dobutamine pour stratifier le risque et orienter le traitement des patients ayant une SA en état de bas débit cardiaque ($AVE \leq 0,5 \text{ cm}^2/\text{m}^2$, gradient moyen $\leq 30 \text{ mm Hg}$ et $FÉ \leq 45\%$). L'aire valvulaire augmente de manière significative ($\geq 0,3 \text{ cm}^2$) avec l'élévation du débit transvalvulaire et le gradient varie peu chez les SPS car la valve est semi-flexible. Au contraire, il y a peu ou pas d'augmentation de l'AVE et une élévation marquée du gradient ainsi que de la résistance lorsque la sténose est réellement sévère. Un troisième groupe a été identifié dans cette étude; les patients n'ayant pas d'augmentation de débit transvalvulaire pendant la dobutamine, c'est-à-dire ceux n'ayant pas de réserve contractile myocardique. Dans cette situation, il n'y a pas de changement

significatif des indices hémodynamiques, et il est donc impossible de déterminer la sévérité réelle de la sténose. La table 2.7 résume bien ces 3 catégories de patients.

Indications pour le RVA	Nombre de patients (%)	Débit (ml/s)	Gradient (mm Hg)	Résistance valvulaire (dynes.s.cm ⁻⁵)	AVE (cm ²)	Sévérité de la SA
IA	7 (39%)	↑	↑	↑	↔	SVS
IB	5 (28%)	↑	↔	↔	↑ (≥ 0,3 cm ²)	SPS
II	6 (33%)	↔	↔	↔	↔	Absence de réserve contractile Sévérité de la SA inconnue

Tableau 2.7 – Indications pour le RVA chez les patients avec SA à bas débit basées sur la réponse à l'échocardiographie de stress à la dobutamine (modifié et adapté de l'étude de deFilippi *et al.*)²⁹⁶.

Bien que l'étude de deFilippi *et al.* soit la première à avoir utilisé la dobutamine chez les SA à bas débit, dans l'étude de Cannon *et al.* un sous-groupe de 7 patients avec SA à bas débit avait également été testé avec de la nitroprusside. Ils arrivaient aux mêmes conclusions que deFilippi; la résistance ne changeait pas lorsque l'aire valvulaire augmentait chez les 4 patients avec SPS.²⁸⁵

L'étude de deFilippi est également la pionnière pour l'évaluation de la réserve contractile, c'est-à-dire faire la distinction des patients avec (groupe I) ou sans réserve contractile (groupe II) au moyen de l'échocardiographie de stress à la dobutamine.²⁹⁶ La présence de cette réserve contractile était définie par une **amélioration du score de fonction pariétale du myocarde d'au moins 20%** (Wall Motion Score Index). Parmi leurs 18 patients, 6 ne présentaient pas de réserve inotrope et ont eu une évolution spontanée défavorable; à 4 mois 50% de décès et 50% d'insuffisance cardiaque persistante. Par contre, vu le nombre limité de patients, peu de conclusion pouvait être tirée de cette étude sur le traitement de ces patients à haut risque.

La deuxième étude ayant utilisé une perfusion de dobutamine pour l'évaluation hémodynamique de la sévérité de la SA à bas débit et à bas gradient est celle de Blitz *et al.*²⁹⁹ La perfusion de dobutamine effectuée en salle de cathétérisme chez 8 patients avec SA à bas débit leur permettait de conclure que la résistance valvulaire était l'indice le moins dépendant du débit transvalvulaire. Cependant, aucune donnée sur le devenir clinique des patients n'était présenté dans cette étude.

L'étude de Schwammenthal *et al.*²¹⁷ a été la première à démontrer un meilleur devenir clinique des patients avec SA à bas débit quand les décisions thérapeutiques, RVA ou traitement médical, étaient prises en fonction des résultats de l'échocardiographie à la dobutamine. De façon similaire à l'étude de deFilippi *et al.*,²⁹⁶ une SVS est caractérisée par une AVE sous dobutamine $< 1 \text{ cm}^2$ et qui n'augmente pas de plus de $0,29 \text{ cm}^2$ à la dobutamine. La présence de réserve contractile préservée est définie par une **élévation du débit transvalvulaire moyen** (volume d'éjection / temps d'éjection du VG) $> 20\%$ par rapport aux valeurs de repos. En théorie, seuls les patients avec SVS telle que déterminé à partir de ces observations, auraient du subir une chirurgie de RVA tandis que les patients ayant une SVS, et de façon concomitante un trop grand nombre de comorbidités et ceux ayant une SPS aurait dû demeurer sous traitement médical. En réalité, pour 16 des 24 patients inclus dans cette étude, la décision thérapeutique était cohérente avec les résultats de l'échocardiographie à la dobutamine (8 RVA sur SVS et 8 patients sous traitement médical pour SPS). Pour les 8 autres patients, la décision thérapeutique était prise en désaccord avec les résultats de l'échocardiographie à la dobutamine (8 SVS non opérée). Après 3 ans de suivi, seulement 4 patients (25%) du premier groupe, c'est-à-dire ceux dont la décision thérapeutique était en accord avec la dobutamine ont eu une évolution défavorable comparativement à 6 (75%) pour l'autre groupe. Une limitation de cette étude est que tous les patients avaient une réserve contractile préservée, autant ceux ayant eu une chirurgie que ceux dans le groupe médical. Ces résultats ne s'appliquent donc pas nécessairement au sous-groupe de patients ne démontrant pas de réserve myocardique inotrope.

L'équipe de Monin a publié 2 études prospectives,^{210;219} la seconde étant la suite de la première, sur la stratification du risque des patients avec SA à bas débit et à bas gradient en utilisant une échocardiographie de stress à la dobutamine. Ces études démontrent pour la première fois que la présence de réserve contractile à l'échocardiographie à la dobutamine, telle que définie par une **augmentation $\geq 20\%$ du volume d'éjection** était associée avec un risque de mortalité opératoire plus faible ainsi qu'un bon pronostic à long terme après le RVA. Sur l'ensemble de la cohorte (n = 136), la mortalité opératoire globale était de 14%. Les deux tiers des patients avaient une réserve contractile (groupe I, 92/136) et le tiers restant (groupe II, 44/136) n'en n'avait pas. La présence de réserve contractile sous dobutamine était associée à un risque opératoire bas (mortalité opératoire de 5%) et un pronostic relativement bon à long terme (taux de survie estimé à 3 ans de 79%), tandis que la mortalité opératoire demeurait élevée (32%) et la survie à long terme était faible en l'absence de réserve contractile. La mortalité opératoire dans cette série récente était plus basse que celle rapportée antérieurement dans la littérature (8 à 33%).^{211;214-218;327} Ceci pourrait être du à des différences dans les caractéristiques de base de la population et/ou à l'amélioration des techniques opératoires et anesthésiques au cours des dernières années. En cas de pontages coronaires associés, la mortalité opératoire grimpe à 11% et 62% pour le groupe avec et sans réserve contractile respectivement (p = 0,005). Cette étude multicentrique française est l'étude comportant le plus grand nombre de patients avec SA en bas débit. De plus, selon l'analyse multivariée, les facteurs prédictifs indépendants de la mortalité opératoire étaient l'absence de réserve contractile (ratio de risque de 10,9) et un gradient moyen au repos ≤ 20 mm Hg (ratio de risque de 4,7). La survie à long terme, quand à elle, est associée de manière indépendante à la réalisation d'un RVA et à la réserve contractile. La présence de réserve contractile a donc une valeur pronostique majeure pour la survie et l'amélioration des symptômes après le RVA. En résumé, à la lumière de ces 2 études,^{210;219} en présence d'une réserve contractile ventriculaire gauche, le bénéfice du RVA à long terme est bien établi et le risque opératoire se situe entre 5 et 10% comparativement à un risque opératoire nettement supérieur, de 30 à 60% en l'absence de réserve contractile.

Dans l'étude de Monin *et al.*, la prévalence de SPS, telle que définie par une augmentation absolue d'AVE $\geq 0,3 \text{ cm}^2$, et une aire valvulaire finale $> 1 \text{ cm}^2$ était relativement faible : 7 sur 136 patients, soit 5%. Le devenir clinique était cependant défavorable chez ces patients. En effet, 3 de ces 7 patients n'ont pas eu de RVA et sont décédés dans une période relativement courte. Pour ce qui est des 4 autres patients, ils ont eu un bon suivi sous traitement médical, bien qu'un ait finalement subi un RVA. Ces évolutions diverses autant sous traitement médical que chirurgical ne permettent pas de tirer des conclusions thérapeutiques pour ce sous-groupe restreint. En effet, pour les rares cas de SPS, il est probablement important de réévaluer la sévérité de la cardiopathie sous-jacente, ainsi que de surveiller l'évolution sous traitement médical dans un premier temps.³²⁸ En fait, l'étude de Monin ne permet pas de tirer de conclusion claire quant à la discrimination entre SVS et SPS et quant au management thérapeutique de ces 2 catégories de patients. Par contre elle démontre l'importante valeur pronostique de la réserve contractile.

Nishimura *et al.* ont utilisé le même critère que Monin *et al.* pour définir la présence de réserve contractile (**augmentation du volume d'éjection $> 20\%$** à la dobutamine). Mais contrairement à l'étude de Monin, Nishimura *et al.* ont utilisé le cathétérisme et non l'échocardiographie pour évaluer la sévérité de la sténose et mesurer l'augmentation de volume d'éjection. De plus, ils ont évalué l'effet de la présence de réserve contractile seulement chez les 21 patients ayant subi un RVA; les 11 patients traités médicalement semblaient cependant aussi avoir une réserve contractile compte tenu de l'élévation de l'AVE et/ou des gradients. En présence de réserve contractile, la mortalité opératoire était faible, (7%) et la survie à long terme relativement bonne (taux de survie de 80% à un suivi médian de 32 mois) avec une nette amélioration des symptômes, comparativement à une mortalité opératoire de 33% et une survie à long terme nettement diminuée (taux de survie de 33%) en l'absence de réserve contractile. De plus, les 2 cas de mortalités tardives survenues chez des patients ayant une réserve contractile était de cause non cardiaque comparativement à de l'insuffisance cardiaque pour les 2 cas de décès chez les patients n'ayant pas de réserve contractile.³²⁹

Dans l'étude de Nishimura *et al.*,³²⁹ la prévalence de la SPS était définie selon les critères suivants : une AVE maximale à la dobutamine $> 1,2 \text{ cm}^2$ et un gradient moyen $\leq 30 \text{ mm Hg}$. Selon ces critères, 8 patients avaient une SPS soit 25% de leur cohorte, ce qui est nettement supérieur à celle dans la série de Monin *et al.* De plus, tous les patients répondant aux critères de sévérité de SVS ont été confirmés lors du RVA. Parmi les 11 patients n'ayant pas subi de RVA, 8 sont décédés (7 d'insuffisance cardiaque et 1 de mort subite).

Dans une étude de Zuppiroli *et al.*,³³⁰ la présence de la réserve contractile définie par une **élévation de la fraction d'éjection $\geq 30\%$** était la condition *sine qua non* pour proposer un RVA, concomitamment avec la présence d'une SVS définie par un changement d'AVE $\leq 0,25 \text{ cm}^2$. Le bénéfice du RVA était évident dans cette cohorte même si parmi les 28 patients démontrant une réserve contractile et une SVS, seulement 19 ont acceptés le RVA. De plus, la mortalité opératoire était de seulement 5%. Parmi ces 19 patients opérés, seulement 2 sont décédés (11%) pendant le suivi moyen de 2 ans, comparativement aux 7 parmi les 9 ayant refusé le RVA (78%). Le RVA améliorait donc considérablement le devenir et le statut fonctionnel. De ce fait, il était le facteur prédictif le plus fort pour la survie à l'analyse multivariée. La mortalité chez les patients sans réserve contractile était plus élevée (14/20, 70%) que chez les patients avec réserve contractile (9/28, 32%).

Outre le fait d'établir le pronostic et d'évaluer le risque opératoire, l'évaluation de la réserve contractile par échocardiographie à la dobutamine pourrait aussi permettre de prédire le potentiel de récupération postopératoire de la fonction ventriculaire gauche. À cet effet, Pop *et al.*,³³¹ ont observé chez des patients avec SA dont certains étaient également coronariens (9/18) que les résultats obtenus lors du dernier palier de perfusion de la dobutamine en préopératoire permettent de prédire la récupération de la fonction ventriculaire gauche en postopératoire. La FÉ au repos à un mois postopératoire était en moyenne à $46 \pm 13\%$ ($p < 0,0005$), ce qui concordait tout à fait avec celle obtenue au dernier palier de dobutamine en préopératoire ($43 \pm 17\%$, $r = 0,73$; $p < 0,003$). La valeur de la FÉ au dernier stade de la dobutamine indique donc la présence d'un capital musculaire susceptible de mieux récupérer en phase postopératoire et devrait donc être utilisée dans l'évaluation du pronostic et du bénéfice d'une chirurgie.

En résumé, la présence de réserve contractile est mise en évidence, lorsque grâce à une stimulation bêta-adrénergique réalisée par une perfusion de dobutamine à faibles doses, il y a évidence d'une amélioration de la contractilité myocardique et/ou de l'éjection systolique. Selon Grayburn et Eichhorn,³³² la dose de dobutamine ne devrait pas dépasser 20 µg/kg par minute, et ce pour 2 raisons; **1)** le risque de tachycardie ventriculaire augmente de façon significative au-delà de 15 à 20 µg/kg par minute, **2)** l'effet inotrope est en général maximal à 20 µg/kg par minute et des doses plus élevées ajoutent une réponse chronotrope et peuvent provoquer de l'ischémie. L'élévation de la fréquence cardiaque peut aussi avoir pour effet de diminuer le volume d'éjection en compromettant le remplissage diastolique.

Plusieurs critères peuvent être utilisés pour détecter la présence de réserve inotrope et le tableau 2.8 présente le résumé des différents critères proposés dans la littérature pour les patients avec SA à débit.

Études	Critères utilisés pour évaluer la présence de réserve contractile
deFilippi ²⁹⁶	amélioration du score de contractilité pariétale $\geq 20\%$
Schwammenthal ²¹⁷	élévation du débit transvalvulaire moyen $> 20\%$
Monin ^{210;219}	augmentation du volume d'éjection $\geq 20\%$
Nishimura ³²⁹	augmentation du volume d'éjection $> 20\%$
Zuppiroli ³³⁰	élévation de la fraction d'éjection $\geq 30\%$

Tableau 2.8 – Critères pour l'évaluation de la présence de réserve contractile à l'échocardiographie de stress à la dobutamine.

Limitations des différents critères de sévérité de la réserve contractile

L'absence de réserve contractile à l'échocardiographie à la dobutamine n'exclut pas totalement la présence de myocarde viable mais rend moins probable une récupération fonctionnelle rapide de la fonction ventriculaire gauche après une intervention de RVA et/ou de revascularisation myocardique.

Parmi tous ces critères proposés pour évaluer la présence d'une réserve contractile, il est possible que certains patients ne soient pas bien classés, dû au manque de spécificité de certains critères. Par exemple, l'utilisation du volume d'éjection présente certaines limitations.³³³ En effet, avec la perfusion de dobutamine, le volume du VG en fin de diastole diminue souvent, et par conséquent, la FÉ du VG peut augmenter tandis que le volume d'éjection demeure stable.³³⁴ De plus, malgré que les doses de dobutamine injectées soient relativement faibles, cette stimulation est souvent associée à une augmentation significative de la fréquence cardiaque, ce qui peut limiter l'augmentation du volume d'éjection malgré une élévation significative de la fraction d'éjection et du débit transvalvulaire moyen (volume d'éjection / temps d'éjection du VG). D'ailleurs, le groupe de Monin *et al.* ont proposé d'arrêter la perfusion de la dobutamine lorsque la fréquence cardiaque augmente de plus de 10 battements par rapport à la fréquence cardiaque au repos.^{210;219} Schwammenthal *et al.*²¹⁷ ont quant à eux proposé d'utiliser le débit transvalvulaire moyen plutôt que le volume d'éjection pour évaluer la réserve contractile. Le débit transvalvulaire pourrait être supérieur au volume d'éjection car il corrige en partie pour l'augmentation de fréquence cardiaque et il traduit la capacité du VG à générer un débit adéquat dans un intervalle de temps donné. Au contraire des changements de score de contractilité pariétale proposé par deFilippi *et al.*, l'amélioration du débit transvalvulaire moyen ne nécessite pas l'amélioration de segments ayant des anomalies de contraction au repos. De plus, une autre limite de l'utilisation des changements de contractilité est qu'ils sont sujets à une très grande variabilité entre les observateurs.

L'équipe de Zuppiroli a évaluer la présence de réserve contractile au moyen de l'indice de fonction ventriculaire gauche le plus commun : la FÉ, qui a d'ailleurs déjà été utilisée dans d'autres pathologies.^{335;336} Chez les patients avec dysfonction ventriculaire gauche d'origine ischémique et sans SA, l'amélioration de la FÉ pendant le test à la dobutamine prédit mieux la récupération après des PAC que les changements du score de contractilité pariétale régionale. La FÉ est moins subjective et permet une quantification plus globale et précise de la réserve contractile.³³⁷ L'augmentation de la FÉ à l'échocardiographie de stress à la dobutamine était également le meilleur indice prédictif d'une amélioration fonctionnelle postopératoire comparativement à la quantification du nombre de segments

viables à la TEP, chez les patients avec dysfonction ventriculaire gauche sévère.³³⁸ La limitation de la FÉ demeure la variabilité intra et inter-observateur qui est de l'ordre de 5 à 7% en termes absolus, ce qui est souvent le niveau de changement que l'on observe chez les patients avec SA à bas débit.

Une autre étude récente a démontré que chez les patients ayant une fonction ventriculaire gauche déprimée d'origine ischémique, la présence d'une réserve contractile (définie par une amélioration du score de contractilité régionale par ≥ 1 point chez 2 ou plusieurs segments dyskinétiques), pendant une perfusion de dobutamine, est reliée à la présence de tissu viable donc associée à un meilleur pronostic que les patients n'en ayant pas. De plus dans cette étude, chez les patients avec une réserve contractile, le niveau de peptides natriurétiques (BNP et ANP : brain et atrial natriuretic peptide) était relativement plus bas que ceux n'ayant pas de réserve contractile (BNP : 20,2 versus 37,5 pmol/l, $p < 0,05$). Le niveau de ces peptides pourrait donc éventuellement être utile pour caractériser la présence de réserve contractile et stratifier le risque des patients avec SA à bas débit.³³⁹

Études	Nombre de patients	Critères pour SVS	Second critère pour SVS
deFilippi ²⁹⁶	18	Augmentation absolue d'AVE < 0,3 cm ²	-
Schwammenthal ²¹⁷	24	AVE maximale < 1,0 cm ²	et Augmentation absolue d'AVE < 0,29 cm ²
Monin ^{210;219}	136	AVE maximale ≤ 1,0 cm ²	et Augmentation absolue d'AVE < 0,3 cm ²
Nishimura ³²⁹	32	AVE maximale ≤ 1,2 cm ²	et Gradient moyen > 30 mm Hg
Zuppiroli ³³⁰	48	Augmentation absolue d'AVE ≤ 0,25 cm ²	-

Tableau 2.9 – Critères de sévérité pour définir les sténoses vraiment sévères (SVS) à l'échocardiographie de stress à la dobutamine.

Limitations des différents critères de sévérité de la SA

Tel que nous l'avons mentionné, plusieurs critères ont été utilisés pour définir les SVS (cf. tableau 2.9). Les niveaux de débit transvalvulaires obtenus lors de la stimulation à la dobutamine sont très variables d'un patient à l'autre. Certains patients ont une réponse mitigée à la dobutamine et ils ont une augmentation de débit mais celle-ci n'est pas suffisante pour atteindre un niveau normal. Dans ce cas, l'augmentation d'AVE est souvent limitée et celle-ci peut demeurer < à 1,0 ou 1,2 cm², en dépit de la présence d'une SPS. D'un autre côté, certains patients peuvent répondre de façon très marquée à la dobutamine et alors atteindre des niveaux de débits élevés similaires à ceux observés à l'exercice. Dans ce cas, l'AVE peut augmenter de façon substantielle et dépasser légèrement les valeurs seuils de 1,0 ou 1,2 cm², malgré la présence d'une SVS. Il est en effet important de se rappeler que la plupart des cas de SA de nos jours sont des valves tricuspides sans fusion commissurale dont la mobilité est réduite à cause de la calcification. Cependant une

augmentation importante de la force appliquée contre les feuillets pendant l'échocardiographie à la dobutamine peut éventuellement produire une augmentation significative de l'ouverture des feuillets et donc de l'AVE. Ainsi des critères basés seulement sur l'AVE et ses changements sous dobutamine peuvent conduire à des diagnostics erronés.^{210;217;219;296;330} La combinaison de ces 2 critères pourrait donc être utile pour distinguer les SVS des SPS mais ceci doit être confirmé par des études futures.

La combinaison de 2 critères offre, en théorie, l'avantage de diminuer les erreurs de classification de la sévérité de la sténose. En effet, c'est seulement quand les 2 critères sont concordants que la sténose était considérée sévère. L'étude de Nishimura *et al.* est intéressante puisqu'elle propose, pour la première fois, un critère basé sur les changements de gradients transvalvulaire (> 30 mm Hg) en plus de celui de l'aire valvulaire pour identifier la sténose sévère.

2.3 Stratégies thérapeutiques chez les patients avec SA à bas débit

2.3.1 Remplacement valvulaire aortique

Nous avons vu que l'échocardiographie à la dobutamine a 2 buts essentiels :

- 1) évaluer la présence de réserve contractile et
- 2) distinguer les SVS des SPS.

Ces 2 informations permettent d'orienter le traitement, comme le démontre bien la figure 2.15. En l'absence de réserve contractile, le pronostic est mauvais, le risque opératoire est élevé et il est difficile ou impossible d'évaluer la sévérité de la SA. Ces patients ne sont pas des bons candidats pour la chirurgie et sont donc traités médicalement et éventuellement considérés pour une transplantation cardiaque si éligibles. En présence de réserve contractile, il est alors possible d'évaluer la sévérité de la sténose. Si la sténose est sévère (SVS), le RVA est en général recommandé. Si par contre il s'agit d'une SPS, le patient est en général traité médicalement. Cependant, tel que décrit plus haut, il reste beaucoup

d'inconnus et d'incertitudes sur les indices et les critères utilisés pour définir la présence de réserve contractile et de SVS.

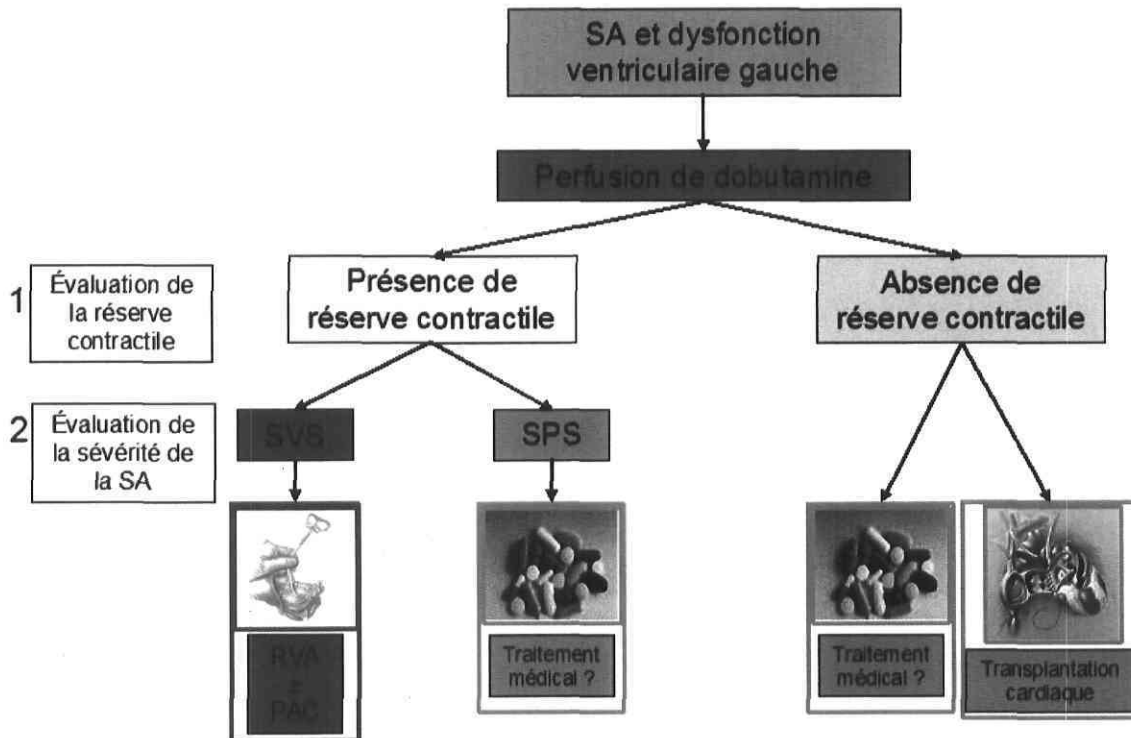


Figure 2.15 – Algorithme décisionnel du traitement des patients avec SA à bas débit. Lorsque la réserve contractile est présente, il y a une augmentation du débit et on peut alors évaluer la sévérité de la SA. Le RVA est fortement suggéré quand il y a présence de réserve contractile et que la sténose est jugée vraiment sévère. L'absence de réserve contractile confère un mauvais pronostic car les dommages myocardiques sont vraisemblablement irréversibles.

Selon les données récentes, le RVA offre de meilleurs résultats car il soulage le VG de la surcharge de pression. Bien qu'en l'absence de réserve contractile la mortalité opératoire est grandement augmentée (32% versus 5% en présence d'une réserve contractile), le RVA doit être quand même considéré car il améliore la classe fonctionnelle de la NYHA chez 45% des patients (cf. tableau 2.10).^{210;219} Le traitement chirurgical demeure la seule solution susceptible de stabiliser voire d'enrayer le processus d'aggravation irréversible de dysfonction ventriculaire gauche dans la SA. Les contre-indications opératoires sont finalement assez rares et concernent les patients qui cumulent plusieurs facteurs de risque

(risque multiplié par 5 lorsque le gradient moyen ≤ 20 mm Hg). En cas de pontages associés au RVA, la mortalité opératoire augmentait de 5 à 11% en présence de réserve contractile tandis qu'il était de 32 à 68% dans le groupe sans réserve. En somme le devenir à long terme est favorisé par un RVA et la présence de réserve contractile. L'absence de réserve contractile ne devrait pas être utilisée pour dénier un RVA mais ce dernier sera associé inéluctablement à une plus forte mortalité opératoire, et ce, indépendamment du degré de sévérité de la sténose. Cette information doit être intégrée avec tous les autres facteurs de risque (opératoire) dans une analyse de rapport bénéfice/risque, et ce, pour chaque patient.^{210;219;221;328}

Monin, 2003	Présence de réserve contractile (élévation du volume d'éjection $\geq 20\%$)	Options de traitement	Mortalité opératoire	Amélioration de la classe fonctionnelle (NYHA)
Groupe I	Oui (92 patients) (68%)	RVA : 64 patients (70%)	3 patients (5%)	84%
		Traitement médical : 28 patients (30%)	-	18%
Groupe II	Non (44 patients) (32%)	RVA : 31 patients (70%)	10 patients (32%)	45%
		Traitement médical : 13 patients (30%)	-	7%

Tableau 2.10 – Indications pour le RVA chez les patients avec SA à bas débit basées sur la réponse à l'échocardiographie de stress à la dobutamine (adapté de l'étude de Monin *et al.*)²¹⁹.

De plus la physiopathologie de cette maladie est complexe et mal connue. Il est donc préférable, pour l'instant de ne pas appliquer de critères rigides et de faire appel au bon jugement clinique. Ainsi, l'absence de réserve contractile et/ou la présence d'une SPS ne doivent pas être considérées comme des contre-indications absolues pour le RVA car les méthodes utilisées pour aboutir à ces classifications sont loin d'être optimales. De plus, il n'est pas exclu qu'un RVA puisse être bénéfique chez certains patients avec SPS et réserve contractile ou chez certains patients avec SVS et peu ou pas de réserve contractile. Monin

*et al.*²¹⁹ ont clairement démontré que l'absence de réserve contractile est associée à un mauvais pronostic. Cependant, il est intrigant de constater que même parmi les patients n'ayant pas de réserve contractile, ceux qui avaient un RVA présentait une meilleure survie et une meilleure amélioration de la classe fonctionnelle que ceux traités médicalement (cf. tableau 2.10 et figure 2.16).

Patient Survival (%)

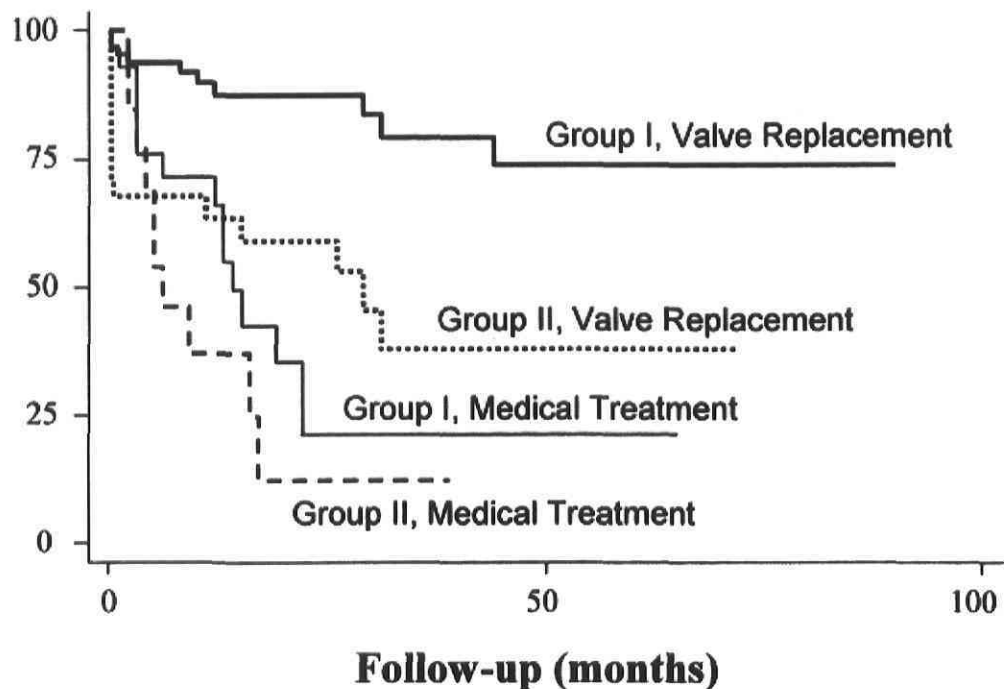


Figure 2.16 – Estimations des courbes de survie Kaplan-Meier pour chacun des groupes et traitement. Groupe I : présence de réserve contractile, groupe II : absence de réserve contractile. Source : ²¹⁹.

Ainsi, le traitement chirurgical serait bénéfique non seulement chez les patients avec réserve contractile mais aussi dans une proportion importante des patients sans réserve contractile. Ces résultats sont en accord avec l'étude de Pereira *et al.*²¹⁸ Bien qu'elle soit rétrospective, cette étude démontre clairement avec une analyse du score de propension chez des patients avec SA sévère à bas gradient et avec dysfonction sévère du VG que le fait de subir un RVA est un facteur prédictif indépendant de la survie, diminuant la mortalité de toutes causes de 81%. Plus spécifiquement, cette étude a démontré que le

groupe ayant eu un RVA avait une amélioration marquée de leur survie à 1 et 4 ans en comparaison du groupe non opéré (82 versus 41% et 78 versus 15%, respectivement, $p < 0,0001$). Le RVA était de surcroît le facteur principal de la survie dans une analyse multivariée. Il n'est cependant pas clair dans cette étude si l'échocardiographie à la dobutamine a été utilisée chez tous les patients pour faire la dichotomisation entre les SVS et les SPS. Il est donc fort possible que certains patients ayant bénéficié du RVA aient eu une SPS.²¹⁸

Une récente étude du même groupe français de Monin a confirmé que même si l'absence de réserve contractile augmente la mortalité opératoire, la majorité des patients survivent au RVA, et la plupart de ces survivants démontrent une amélioration de leurs symptômes ainsi que de leur fraction d'éjection.³⁴⁰ En effet, en l'absence de réserve contractile, la mortalité opératoire est plus élevée (33 versus 6% en présence de réserve contractile), mais le RVA apporte une amélioration similaire de la fraction d'éjection (augmentation moyenne de $17 \pm 11\%$ dans le groupe sans réserve comparativement à une augmentation de $19 \pm 10\%$ dans le groupe avec réserve; $p = 0,54$). Selon ces derniers résultats, l'absence de réserve contractile ne devrait donc pas empêcher de procéder à un RVA chez les patients avec SA à bas débit.³⁴¹

Ces résultats soulignent quelques points importants concernant l'utilité du RVA dans cette population à haut risque :

- 1) le RVA peut être fait avec une mortalité opératoire $<10\%$, en particulier si un test est effectué pour identifier les patients avec une réserve contractile et de ce fait, ceux qui peuvent bénéficier le plus d'un RVA.
- 2) le RVA conduit à l'amélioration des symptômes chez la plupart des patients qui survivent à l'opération.

- 3) le RVA confère à court et à long terme un bénéfice de survie en comparaison au traitement médical, surtout pour le groupe démontrant une réserve contractile à la dobutamine.
- 4) le RVA et la présence de réserve contractile sont les 2 principaux prédicteurs indépendants de la survie chez les patients avec SA à bas débit.

De plus, la présence concomitante d'une MCAS chez les patients avec SA à bas débit doit être traitée adéquatement avec des PAC. En effet, avant la chirurgie de RVA, il est nécessaire de déterminer l'anatomie coronarienne. Cependant, la valve aortique ne devrait pas être traversée car cela augmente le risque d'événements cérébraux. Une étude récente a effectivement démontré la présence de nouvelles lésions d'embolies cérébrales silencieuses à la résonance magnétique chez 22% des patients où la valve avait été traversée comparativement à aucun pour le groupe de patients ayant seulement eu une angiographie des coronaires.³⁴²

Une approche hybride consistant en une intervention coronarienne percutanée suivie d'un RVA a récemment été publiée par une équipe de Boston.³⁴³ Bien que l'étude ne comptait que 26 patients, cette nouvelle approche représente une alternative intéressante à la chirurgie conventionnelle PAC/RVA chez certains patients à hauts risques. De plus cette alternative a permis de réduire de manière significative la mortalité opératoire comparativement à celle prédite par l'algorithme de la Society of Thoracic Surgeons (STS) avec la chirurgie conventionnelle de remplacements valvulaire/pontages (3,8% versus 22%)

Bien qu'aucune étude n'ait directement étudié l'impact d'une revascularisation seule en cas de SPS, cette stratégie devrait être envisagée en présence de MCAS significative.³⁴⁴ En effet, même une sténose qui est seulement modérée peut avoir un impact négatif majeur sur un VG dont la fonction est compromise par la MCAS.

2.3.2 Valvuloplastie aortique percutanée par ballonnet

Bien qu'utilisée principalement dans les formes congénitales de SA, la valvuloplastie percutanée transluminale par ballon au cathétérisme avait été proposée pour la première fois en 1986 par l'équipe française du docteur Cribier comme alternative simple au RVA chez les patients avec SA dégénérative, âgés et/ou chez qui le RVA est trop risqué ou même impossible.³⁴⁵ De nos jours, cette technique est essentiellement palliative. Elle est rarement utilisée mais peut tout de même permettre la stabilisation du patient et devient donc un pont vers le RVA.⁹⁵ La grande limitation de cette approche est le haut taux de complications telles la régurgitation aortique, des bénéfices nettement inférieures à ceux du RVA avec un taux de resténose très élevé (> 60% à 6 mois et 100% à 2 ans), et le besoin d'une équipe de médecins spécialisés.^{97;98;101-105;107;108;346} La procédure peut tout de même être effectuée en urgence chez les patients en choc cardiogénique et SA critique, ce qui permet d'accéder à un traitement subséquent plus définitif de RVA ou d'implantation d'une prothèse en percutanée.^{105;106;347} La répétition de la dilatation par ballonnet chez des patients non opérables peut être un option viable et a récemment démontré qu'elle permettait un taux de survie médian d'environ 3 ans.³⁴⁸

2.3.3 Implantation percutanée d'une prothèse aortique

Récemment une approche très innovatrice a été proposée : l'implantation percutanée par cathéter d'une prothèse sur une valve aortique native sévèrement calcifiée. Implantée pour la première fois chez un homme de 57 ans en choc cardiogénique, les résultats cliniques et hémodynamiques immédiats furent très encourageants.¹⁰⁹ Le but de cette première implantation était de démontrer qu'une prothèse aortique constituée de 3 feuillets de péricarde bovin montée à l'intérieur d'un tube d'acier inoxydable, encoché sur un tuteur avec ballon extensible pouvait être délivrée par voie percutanée, avec des cathéters standard sur une valve aortique native calcifiée. Il est important de souligner que cette première mondiale était la dernière ressource pour ce patient avec SA à bas débit, valve aortique bicuspidée sévèrement calcifiée à l'échocardiographie transthoracique, avec un gradient moyen de 30 mm Hg, une AVE de 0,6 cm² et une FÉ de 14%. De plus, à l'échocardiographie de stress à la dobutamine, il y avait absence de réserve contractile. La valvuloplastie percutanée avait même été faite chez ce patient et en l'absence

d'amélioration, et comme dernière alternative vers le RVA, l'implantation de la prothèse percutanée fut tentée. Seulement 48 heures après l'implantation, il y a eu une amélioration drastique de l'état clinique, avec réduction des signes d'insuffisance cardiaque.

Après cette première expérience, l'équipe de Cribier a rapporté en 2004, une série de 6 patients avec SA sévères inopérables, chez qui une prothèse aortique a été implantée en percutané.¹¹⁰ La seule différence est que les 3 feuillets de la prothèse sont composés de péricarde équin (au lieu de bovin) sur un tuteur renforcé, comme le montre la figure 2.17.

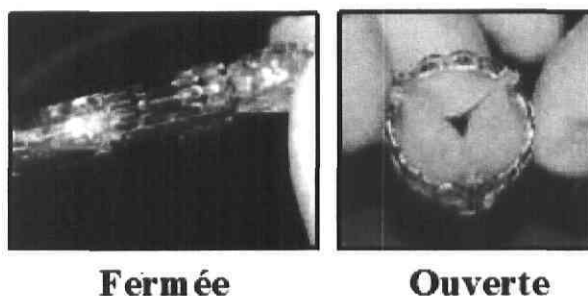


Figure 2.17 – Prothèse aortique à péricarde équin Cribier-Edwards pour implantation percutanée, en position fermée et ouverte. Source : www.edwards.com.

Des 6 patients, tous étaient en état de bas débit cardiaque, c'est-à-dire avec un gradient moyen < 40 mm Hg, sauf un patient ayant un gradient moyen de 56 mm Hg. La procédure d'insertion de la prothèse valvulaire a été un succès chez tous les patients sauf un chez qui la prothèse s'est embolisée dans l'aorte ascendante, ce qui a causé le décès. À noter que ce dernier était en choc cardiogénique lors de l'implantation et que sa valve native avait préalablement été déchirée avec une valvuloplastie percutanée. Une amélioration importante de l'état clinique et hémodynamique a été observée chez tous les patients suite à l'implantation de la prothèse. L'AVE présentait une élévation moyenne de $0,49 \pm 0,08$ à $1,63 \pm 0,05$ cm², ce qui représentait une augmentation de plus de 3 fois de l'AVE initiale. La prothèse permettait aussi une réduction moyenne du gradient moyen de 38 ± 11 à 7 ± 3 mm Hg. L'échocardiographie a confirmé que la prothèse fonctionnait normalement mais le résultat le plus important est l'amélioration de la fraction d'éjection en post-implantation de $24 \pm 9,5\%$ à $41 \pm 12\%$. Même chez un des patients n'ayant pas de réserve contractile, l'implantation de la prothèse a permis une régression des signes d'insuffisance cardiaque.

L'équipe de Cribier a par ailleurs démontré avec le Doppler tissulaire chez 8 patients, une nette amélioration de la fonction systolique ventriculaire gauche globale et régionale, et ce, seulement 24 heures après l'implantation de la prothèse.³⁴⁹ Les patients ayant des fractions d'éjection diminuées, c'est-à-dire $FÉ < 45\%$ ($n = 3$) bénéficient également de cette nette amélioration (moyenne de la $FÉ$ en préopératoire était de $29 \pm 5\%$ et après 24 heures, elle était de 43 ± 4 , $p < 0,05$).

Depuis la dernière publication de l'équipe de Cribier en 2004,^{110;349} une étude-pilote monocentrique a été réalisée pour tester la faisabilité et la sécurité de cette approche chez les patients où la chirurgie de RVA est contre-indiquée : I-REVIVE, (Initial Registry of EndoVascular Implantation of Valves in Europe).³⁵⁰ Parmi les 36 patients recrutés en classe fonctionnelle IV avec condition désespérée de SA, chez qui la chirurgie a été déclinée par 2 équipes indépendantes de chirurgie, l'implantation de la valve en percutané a été un succès chez 27 patients (75%, dont 23 antérograde et 4 rétrograde). Les résultats échocardiographiques et cliniques immédiats étaient significatifs. L'AVE augmentait à $1,7 \text{ cm}^2$ ($0,60 \pm 0,11$ à $1,70 \pm 0,10 \text{ cm}^2$, $p < 0,0001$) et ne changeait pas après un suivi de 2 ans. De manière similaire, le gradient moyen diminuait à une valeur de 9 mm Hg (37 ± 13 à 9 ± 2 mm Hg, $p < 0,0001$) suite à la procédure et demeurait stable tout au long du suivi. Encore une fois, le changement de la fraction d'éjection était significatif, et ce même une semaine suivant la procédure (45 ± 18 à $53 \pm 14\%$, $p = 0,02$), avec une amélioration plus prononcée chez les patients ayant une fonction ventriculaire gauche affaiblie, $FÉ < 50\%$ (35 ± 10 à $50 \pm 16\%$, $p < 0,0001$). De plus, ces changements des variables échocardiographiques corrélaient avec une amélioration clinique. En effet, tous les patients avaient un soulagement de leurs symptômes suite à la procédure. Cette étude démontre que l'implantation de prothèses en percutané est faisable chez des patients avec SA jugés inopérables et apporte une amélioration hémodynamique et clinique. Des études multicentriques sont sur le point de débiter pour tester davantage la faisabilité, la sécurité et l'efficacité de cette technique chez des patients avec un risque chirurgical élevé mais avec moins de comorbidité.

Il est important de souligner que 2 approches peuvent être utilisées pour l'implantation de prothèses percutanées : **1)** l'approche antérograde et **2)** l'approche rétrograde. L'approche antérograde, de part le fait que le cathéter accède par la voie veineuse fémorale nécessite une ponction trans-spétale ainsi que le passage à travers la valve mitrale, ce qui est techniquement plus difficile et augmente le risque de dommages à la valve mitrale. La taille de la prothèse à implanter est également limitée. De son côté, l'approche rétrograde artérielle est moins risquée mais il est par contre difficile de passer la courbe de la crosse aortique ainsi que de traverser la valve.³⁵¹ Des modifications à l'approche rétrograde ont donc été effectuées par le groupe de Webb.³⁵² En effet, avec l'utilisation d'un équipement et de techniques désignés spécifiquement pour l'approche artérielle, l'implantation de prothèse en percutané peut être pratiquée quotidiennement, chez un sous-groupe de patients inopérables. L'ensemble de ces études suggèrent que l'implantation percutanée par cathéter d'une prothèse aortique est maintenant une importante option thérapeutique pour les patients ne pouvant subir de RVA, et ce, pour certains patients avec SA à bas débit.

Pour effectuer un « vrai » remplacement valvulaire avant l'implantation percutanée d'une prothèse, la valve malade doit être enlevée. Quaden *et al.* ont proposé une nouvelle technique : la résection endovasculaire de la valve aortique calcifiée par voie percutanée. En effet, jusqu'à maintenant, la valve aortique malade est seulement dilatée pour ensuite apposer la prothèse valvulaire par-dessus. Il y a 4 raisons de réséquer la valve avant l'implantation de la prothèse : **1)** éliminer le risque possible d'embolies, **2)** diminuer le taux élevé de régurgitation péri-valvulaire, **3)** permettre de poser une prothèse de plus grande taille et ainsi obtenir une plus grande AVE et **4)** diminuer le risque d'oblitération coronarienne par la valve native. Quaden *et al.* ont donc testé la faisabilité de la résection de la valve aortique sur 3 différents modèles (1 modèle de valves humaines insérées dans un modèle *in vitro* et 2 modèles porcins; 1 sur cœurs isolés et l'autre via l'aorte descendante) en utilisant un scalpel à jet d'eau à haute pression. Un défi majeur doit être relevé avant qu'un « vrai » remplacement valvulaire percutanée ne soit appliqué cliniquement : développer une chambre de résection de la valve aortique pour capturer les débris.³⁵³ D'autres laboratoires proposent plutôt la résection avec différents types de lasers.³⁵⁴

En résumé, bien qu'un traitement moins invasif est toujours préférable, l'implantation percutanée par cathéter d'une prothèse aortique semble une option intéressante réduisant la morbidité des patients critiques, mais cette nouvelle technologie est encore au stade de développement. Bien qu'un nouveau chapitre du traitement des maladies valvulaires est en train de s'écrire, plusieurs questions demeurent sans réponse, comme la durabilité de ces prothèses et des effets potentiels néfastes à long terme.³⁵⁵ Comment prévenir l'obstruction coronarienne, la régurgitation valvulaire.³⁵⁶ Par contre, malgré que cette approche soit dans les premiers stades de développement, pour certains patients pour lesquels la chirurgie de RVA est contre-indiquée, cette technique demeure la seule option. Pour Monin *et al.*, les patients pouvant bénéficier de cette option sont ceux n'ayant pas de réserve contractile sous dobutamine, gradient moyen effondré à l'état basal (≤ 20 mm Hg), nécessitant des pontages coronaires associés ou ayant des facteurs de comorbidités supplémentaires.³⁵⁷

2.3.4 Traitement médical

Malgré que le traitement médical ne soit que palliatif et assez limité, il vise surtout à contrôler les symptômes de l'insuffisance cardiaque. En effet, les patients ayant des symptômes de congestion pulmonaire peuvent bénéficier d'un traitement aux diurétiques ainsi qu'aux vasodilatateurs comme les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) ou aux antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA). Ce traitement visera principalement la réduction du volume central sanguin ainsi que de la précharge ventriculaire gauche. Il est important de reconnaître cependant, qu'une réduction excessive de la précharge peut diminuer le débit cardiaque ainsi que la pression artérielle systémique, surtout si la SA est sévère. Lorsqu'il y a présence d'une fibrillation auriculaire ou d'une autre arythmie de l'oreillette, une cardioversion devrait être effectuée. Si celle-ci ne parvient pas à rétablir un rythme sinusal, un contrôle pharmacologique du rythme ventriculaire avec de la digitale ou de l'amiodarone est essentiel. Par ailleurs, des efforts devraient être faits pour prévenir la fibrillation auriculaire, en particulier le développement d'une réponse ventriculaire rapide. L'administration de bêta-bloqueurs ou d'autres médicaments à effets inotrope négatif semble par contre controversée. Si le symptôme

prédominant est l'angine, un usage précautionneux de nitrates et de bêta-bloqueurs peut apporter un soulagement.⁹⁵

Administration de vasodilatateurs

Une option envisageable pour les patients en état critique est de débiter un traitement avec du nitroprusside de sodium, sous une surveillance accrue, pour ensuite soit effectuer une valvuloplastie aortique percutanée (avec ou sans prothèse) ou encore mieux, un RVA et en dernier recours, servir de pont pour un traitement médical optimal. Cette stratégie thérapeutique a été tentée chez 25 patients avec une SA sévère ($AVE \leq 1 \text{ cm}^2$, $FÉ \leq 35\%$ et index cardiaque $\leq 2,2 \text{ l/min/m}^2$), dans le but d'obtenir une pression artérielle moyennée entre 60 et 70 mm Hg. Ce traitement a permis une élévation rapide et marquée du débit cardiaque, et ce seulement après 24 heures. L'index cardiaque a augmenté de 56% et la pression pulmonaire bloquée a diminuée de 30%. Le RVA a été ensuite réalisé chez 21 patients (1 décès), des PACs sans RVA chez 1 patient, une valvuloplastie par ballonnet chez 1 patient, et finalement un traitement médical pour le reste des patients. Au total, il y a eu 5 mortalités hospitalières à 30 jours (20%). Bien que l'utilisation de vasodilatateurs ait été traditionnellement contre-indiquée chez les patients avec SA sévère, à cause de la réduction de la résistance vasculaire systémique qui pourrait provoquer des hypotensions sévères, cette étude prouve qu'un traitement peut être bénéfique à condition qu'il soit contrôlé de façon étroite. En fait, la vasodilatation périphérique permet de réduire la surcharge de pression du VG ce qui entraîne une augmentation proportionnelle du débit cardiaque et prévient donc l'hypotension.^{358;359}

Le mécanisme exact de cette amélioration de la fonction cardiaque grâce au donneur exogène d'oxide nitrique a récemment été étudié avec des simulations numériques comprenant 24 équations différentielles reliant la pression et le débit à travers la circulation. En somme ce modèle confirme que l'infusion de nitroprusside de sodium améliore la performance systolique et diastolique et/ou diminue l'ischémie myocardique. Les effets systoliques sont dominants par rapport aux effets diastoliques, probablement à cause de l'amélioration de la perfusion du myocarde, de l'apport en oxygène et de la réduction concomitante de la demande et de la surcharge.³⁶⁰

Ces résultats sont en accord avec ceux de l'étude de Briand *et al.*²³³ démontrant qu'une grande proportion (41%) des patients avec SA modérée ou sévère ont une double charge : valvulaire et vasculaire, qui s'oppose à l'éjection du VG (cf. figure 2.12). Ces auteurs ont proposé un nouvel indice : l'impédance valvulo-artérielle (Z_{va}),

$$Z_{va} = \frac{PAS + \text{Gradient moyen}_{net}}{V\acute{E}i}$$

pour estimer la postcharge globale du VG et cet indice s'est avéré le principal prédicteur de dysfonction ventriculaire gauche diastolique et systolique. En fait, le nitroprusside permettrait l'amélioration de la fonction ventriculaire gauche et par conséquent du débit par la diminution de la composante artérielle (PAS) de la postcharge.

2.3.5 Transplantation cardiaque

La transplantation cardiaque pourrait être envisagée chez les patients ne démontrant pas de réserve contractile. Cependant, la plupart des patients de ce sous-groupe sont très âgés et présentent de nombreuses comorbidités, par conséquent ne sont pas éligibles pour la transplantation. De plus, il n'y a pas d'étude qui ait adressé spécifiquement le devenir des patients avec une cardiomyopathie valvulaire subissant une transplantation. Cependant, les taux de survie des transplantés âgés de moins de 65 ans (76% à 1 an)³⁶¹ sont similaires aux taux de survie de RVA reporté par Pereira et Monin dans une population beaucoup plus âgée (âge médian de 70 ans). Le RVA devrait être considéré en priorité, surtout chez les jeunes. Deux autres raisons motivent que le RVA soit tenté en premier; **1)** les comorbidités associées à l'immonosuppression et **2)** la faible disponibilité de donneurs de cœurs. Par ailleurs, en ayant un RVA en premier lieu, la transplantation cardiaque demeure toujours une option si les symptômes progressent.³⁶²

En résumé, la stratification de risque des patients est basée sur **1)** la sévérité de la sténose, **2)** la réserve inotrope, **3)** la présence d'une maladie coronarienne ou d'une autre maladie valvulaire, et **4)** autres comorbidités.³⁶³ La plupart des patients avec SA à bas débit et à bas gradient bénéficient d'un RVA. Le sous-groupe de patients sans réserve contractile et ceux

avec une SPS sont moins enclin à en bénéficier, même si certains s'améliorent grandement avec cette procédure.

2.4 Facteurs prédictifs de la mortalité opératoire

Les facteurs prédictifs indépendants de la mortalité opératoire suite au RVA dans la population de patients avec SA en général sont un âge plus élevé, le sexe féminin, une classe fonctionnelle NYHA avancée, une maladie pulmonaire chronique, le diabète, l'hypertension, l'insuffisance rénale, l'endocardite infectieuse, la MCAS, un infarctus récent, l'hypertrophie ventriculaire gauche, une fraction d'éjection diminuée, une prothèse de petite taille (≤ 21 mm), une chirurgie très urgente/sauvetage, et finalement un temps de circulation extra-corporelle plus long.^{216;364-368}

Par contre dans le sous-groupe de patients avec SA à bas débit, il y a relativement peu de données sur les facteurs de risques pour la mortalité opératoire et tardive. Les études précédentes incluaient peu de patients et le suivi était relativement court.^{210;211;214-217;219} Chez les patients subissant un RVA, les facteurs prédictifs de la mortalité opératoire qui ont été rapportés sont **l'absence de réserve contractile à l'échocardiographie de stress à la dobutamine**, un **gradient moyen au repos ≤ 20 mm Hg²¹⁹** et avoir reçu une **prothèse de petite taille**.²¹⁶

Connolly *et al.* ont observé que chez les patients avec SA à bas débit, le taux de mortalité opératoire était beaucoup plus élevé (42% comparativement à 15%, $p = 0,03$) quand ils recevaient des prothèses aortiques de petites tailles (≤ 21 mm).²¹⁶ De plus, selon Collinson *et al.*, les patients avec SA à bas débit recevant une bioprothèse sans armature présentaient une meilleure amélioration de leur FÉ ventriculaire gauche comparativement à ceux ayant reçu une bioprothèse avec armature.¹⁵⁰ Il est bien connu que les bioprothèses sans armature ont une meilleure performance hémodynamique et offrent donc une meilleure AVE.^{172;174;369} Toutes ces études sont concordantes sur le concept qu'une sténose résiduelle légère ou modérée peut être bien tolérée par un VG avec une fonction systolique normale mais peut être nuisible sur un VG ayant une contractilité sévèrement réduite.

Ces études suggèrent que la disproportion patient-prothèse pourrait être un facteur de risque important chez les patients avec SA à bas débit, en particulier dans la phase postopératoire précoce. En effet, il est bien connu qu'un ventricule défaillant est particulièrement sensible à une augmentation de postcharge, et la conséquence immédiate de la DPP est justement une persistance d'un gradient et par conséquent d'une postcharge élevée. De plus, dans la période périopératoire, la fonction ventriculaire gauche est très vulnérable à cause : de la sidération myocardique, des désordres électrolytique et acido-basiques, du trauma chirurgical et des complications (infarctus périopératoires, hypovolémie, etc.). Il est donc fort possible que la DPP ait un impact sur la mortalité opératoire et tout particulièrement chez les patients avec une dépression ventriculaire gauche.

Chapitre 3

Objectifs et hypothèses

Nous avons souligné au deuxième chapitre que les indices d'échocardiographie Doppler utilisés présentement pour déterminer le niveau de sévérité de la SA sont loin d'être optimaux, et cela a comme conséquence directe que plusieurs patients sont vraisemblablement mal classés sur le plan de la sévérité de leur sténose et ne reçoivent donc pas le traitement le plus approprié. En effet, la plupart des indices utilisés actuellement pour déterminer le niveau de sévérité de la SA sont dépendants du débit transvalvulaire. Un de ces indices, la résistance valvulaire, semble être moins dépendant du débit que l'AVE et le gradient. Cependant, cette notion demeure controversée. De plus, le concept est basé sur des séries limitées de patients. C'est pourquoi nous avons comme **premier objectif de 1)** déterminer le niveau de dépendance face au débit, de la résistance valvulaire et de la comparer à celle des autres indices. Nous avons fait l'hypothèse (**hypothèse #1**) que la résistance valvulaire était un indice débit-dépendant, au même titre que les autres indices et que, par conséquent, il ne pouvait pas régler la problématique de l'évaluation de la sévérité de la sténose chez les patients avec SA à bas débit.

En accord avec l'hypothèse #1, nous avons émis **l'hypothèse #2** que tous les indices de sévérité actuellement connus sont dépendants du débit et ne permettent donc pas de discriminer avec précision les SVS des SPS car le débit maximal atteint pendant la dobutamine est extrêmement variable d'un patient à l'autre. La mesure de ces indices chez des patients ayant des niveaux de débit très différents pourrait alors conduire à une estimation erronée de la sévérité de la sténose chez certains de ces patients et en particulier chez ceux ayant des débits demeurant anormalement bas malgré la stimulation à la dobutamine, ou à l'inverse ceux ayant un débit anormalement élevé. Notre **deuxième objectif était donc de 2)** développer et valider de nouveaux indices échocardiographiques pour permettre une meilleure distinction entre les patients avec SVS des patients avec SPS. Nous avons donc proposé un nouvel indice, l'aire valvulaire projetée à débit normal, qui

permet de standardiser les patients au même niveau de débit. Nous avons émis l'hypothèse (*hypothèse #3*) que ce nouvel indice améliorerait, de façon considérable, la discrimination entre les patients avec SVS et ceux avec SPS.

Les patients avec SA à bas débit ont un risque de mortalité opératoire élevé. L'évaluation préopératoire au moyen de l'échocardiographie à la dobutamine permet de stratifier le risque. En particulier, les patients ayant une réserve contractile basse ou absente ont un risque opératoire très élevé, ce qui ne signifie pas pour autant qu'ils doivent être exclus de l'option chirurgicale. Outre les facteurs préopératoires, il s'avère essentiel d'identifier et, si possible, prévenir les facteurs opératoires qui augmentent le risque de morbidité et mortalité périopératoire. Cette approche pourrait permettre de diminuer le risque opératoire autant chez les patients avec ou sans réserve contractile. Autrement dit, si on décide d'envoyer un patient avec SA à bas débit en RVA, il est crucial d'assurer des conditions opératoires optimales. Le *troisième objectif était donc 3)* d'identifier les facteurs préopératoires et opératoires indépendamment associés avec la mortalité opératoire chez les patients subissant un RVA et particulièrement ceux ayant une dysfonction ventriculaire gauche. Notre principale hypothèse (*hypothèse #4*) est que la disproportion patient-prothèse est un facteur de risque indépendant de la mortalité opératoire et que son impact est plus prononcé chez les patients ayant une mauvaise fonction ventriculaire gauche. Si cette hypothèse était vérifiée, cela soulignerait l'importance d'éviter la DPP chez les patients subissant un RVA et particulièrement chez ceux ayant une SA à bas débit.

Chapitre 4

Article 1

Comparison of Valve Resistance With Effective Orifice Area Regarding Flow Dependence

Claudia Blais, BSc*, Philippe Pibarot, DVM, PhD*†, Jean G. Dumesnil, MD*,
Damien Garcia, Eng.†, Danmin Chen, Eng., MS†, Louis-Gilles Durand, Eng., PhD†.

*Quebec Heart Institute/Laval Hospital, Laval University, Sainte-Foy, and † Laboratoire de génie biomédical, Institut de recherches cliniques de Montréal, Montreal, Quebec, Canada.

American Journal of Cardiology 2001;88 :45-52.

4.1 Résumé

Objectif : La résistance valvulaire (RES) a été proposée pour déterminer la sévérité de la sténose aortique (SA) car elle semblait moins dépendante du débit transvalvulaire que l'aire valvulaire effective (AVE). L'objectif était d'analyser la dépendance de ces paramètres face au débit.

Méthodes : L'AVE et la RES de différents substituts valvulaires furent mesurées à différents débits grâce à un modèle *in vitro* sur banc d'essai et chez 90 sujets en utilisant soit l'exercice, soit une perfusion de dobutamine.

Résultats : Les analyses théoriques et les résultats expérimentaux démontrent une relation unique entre la RES, l'AVE, et le débit transvalvulaire. Avec les sténoses vraiment sévères (SVS) ou les prothèses mécaniques, la RES augmente fortement avec le débit autant *in vitro* qu'*in vivo*, tandis que l'AVE ne change pas. Au contraire, dans le contexte d'un orifice flexible, (bioprothèses et certains patients avec SA), la RES augmentait moins à cause de l'élévation concomitante de l'AVE.

Conclusions : La combinaison de ces résultats permet de conclure que la RES est plus débit-dépendante que l'AVE, particulièrement chez les SVS. Les situations où la RES n'augmente pas avec le débit sont imprévisibles et sont observées sur des valves flexibles quand il y a une augmentation concomitante de l'AVE. Cet indice est donc d'une utilité limitée pour caractériser la sévérité de la SA.

4.2 Abstract

Aortic valve resistance has been proposed to represent the severity of aortic stenosis because some studies observed that it was less affected by change in flow when compared with valve effective orifice area but this issue remains controversial. The objective of this study was to systematically analyze the theoretical and practical determinants of these parameters in relation to changes in flow. Valve area and resistance in different valves were studied *in vitro* in a pulse duplicator system at different flow rates and *in vivo* in 90 subjects referred to either exercise or dobutamine infusion. Theoretical analysis and experimental results both demonstrated a unique relationship between resistance (RES), valve effective orifice area (EOA), and flow rate (Q): $RES = K \times (Q/EOA^2)$. Accordingly, in fixed stenoses or in mechanical valves, resistance increased markedly with flow rate both *in vitro* ($+0.88 \pm 0.26\%/%$ of flow increase) and *in vivo* (mechanical valves: $+2.09 \pm 4.61$, fixed stenotic valves: $+0.59 \pm 0.32\%/%$), whereas valve area did not change significantly ($<0.2\%/%$). In contrast, in valves with a flexible orifice (bioprostheses and some patients with aortic stenosis), resistance increased less due to the increase in valve area. Thus, both from a theoretical and a practical standpoint, valve resistance is much more flow dependent than valve area, particularly in fixed stenoses. Situations where resistance does not increase with flow rate are unpredictable and are found in flexible valves when there is a concomitant increase in valve area.

Key words: Heart Valve Disease, Aortic Stenosis, Hemodynamics, Doppler-Echocardiography, Exercise.

4.3 Introduction

Transvalvular pressure gradient (TPG) and valve effective orifice area (EOA) are the parameters most commonly used to assess aortic valves. However, EOA calculated by hydraulic formulas is not necessarily a fixed variable but often increases with an increase in transvalvular flow,^{284;286;287;295;296;298-300;302} and it has been suggested that this might be due to an error in the formula used to calculate the EOA rather than to an actual increase in area²⁸⁴. In this context, valve resistance (RES) has been proposed as an alternate mean of characterizing aortic stenosis because it might be less flow dependent;^{284;285;299;300;310;311;315} however, other studies in mechanical valves and fixed stenoses have suggested the contrary.^{316;317} We therefore elected to systematically analyze the variations in resistance and EOA occurring during changes in flow using both *in vitro* and *in vivo* protocols in order to better understand the pathophysiology underlying these parameters.

4.4 Methods

4.4.1 In vitro study

A mock flow circulation model previously described in detail^{268;370} was used and studies were performed in 2 bioprosthetic valves (Medtronic Mosaic 21 and 25 mm), 2 mechanical bileaflet valves (St-Jude HP 21 and 25 mm) and 2 fixed stenoses (2 plates with circular orifices of 1.0 and 1.5 cm²). These valves were tested under five stroke volumes: 32 ± 2, 58 ± 3, 74 ± 5, 91 ± 8, and 115 ± 13 ml with an ejection time of 400 ± 25 ms. Catheter measurements of LV and aortic pressures were performed 20 mm upstream and 60 mm downstream to the valve, respectively. The Doppler-derived mean gradient was calculated using the modified Bernoulli equation. Valve EOA was determined by the standard continuity equation using the stroke volume measured by electromagnetic flowmeter. Valve RES was calculated using the formula :²⁸⁵

$$RES = \frac{1333 \times TPG_{\text{mean}}}{Q} \quad (1)$$

where TPG_{mean} is the mean TPG in mmHg, and Q the mean transvalvular flow rate in ml/s. Resistance was calculated both by catheter and by Doppler.

4.4.2 In vivo study

Ninety patients aged 22 to 81 years (78 men and 12 women) were studied. In 63 patients with different types of valve replacement (13 stented bioprostheses, 16 stentless bioprostheses, 14 bileaflet mechanical valves, 20 pulmonary autografts) and in 10 normal control subjects, a graded exercise protocol was used whereas a dobutamine infusion protocol was performed in 17 patients with aortic stenosis. Twelve patients had moderate stenosis (EOA range: 1.05-1.42 cm²) and 5 patients had severe stenosis (0.68-0.99 cm²). Of the 17 patients, 5 had a low LV ejection fraction (< 40%). Control subjects were healthy volunteers with no evidence of heart disease.

Exercise protocol consisted of a maximal ramp upright bicycle exercise test with workload increments between 15 and 35 Watts/min depending on subject's physical condition. Patients were encouraged to exercise until exhaustion or appearance of symptoms. Test was also stopped if there was an abnormal rise or fall in blood pressure, ECG evidence of ischemia or significant arrhythmia. Doppler echocardiographic measurements were performed with the patient sitting on the bicycle and were done at rest and within 2 minutes after the cessation of exercise.³⁶⁹

The dobutamine infusion protocol was designed to obtain incremental increases in flow and a steady state at each level. It consisted of 15 minutes increments of 2.5 µg/kg/min up to a maximum dosage of 10 µg/kg/min and reported values for the Doppler echocardiographic measurements are those recorded before the infusion and at maximal dosage.

Baseline Doppler echocardiographic measurements included transvalvular flow velocity using continuous-wave Doppler, left ventricular (LV) outflow tract flow velocity using pulsed-wave Doppler, and LV outflow tract diameter, as previously described.^{168;369} Same measurements were performed at the end of protocol except for LV outflow tract diameter which was assumed to have remained constant.^{369;371} LV stroke volume was calculated

from the product of the LV outflow tract velocity-time integral and cross-sectional area, mean transvalvular flow rate from the quotient of stroke volume and systolic ejection time, mean TPG using the modified Bernoulli equation with inclusion of preavalvular velocities, EOA using the standard continuity equation, and valve resistance using equation (1). The Doppler echocardiographic measurement of EOA during exercise has been previously validated.^{369;372} Although the validity and reproducibility of the Doppler echocardiographic measurement of resistance during dobutamine or exercise have not been confirmed, it should be noticed that resistance is calculated using the same raw data as for EOA calculation.

4.4.3 Theoretical considerations

The following equations give the theoretical relations between EOA, flow and resistance. Equation 2 is a variant of the Gorlin equation²⁸² :

$$EOA = \frac{Q}{50 \times \sqrt{TPG_{mean}}} \quad (2)$$

Equation 3 is another expression of resistance which is obtained by combining the equations 1 and 2:

$$RES = \frac{0.52 \times Q}{EOA^2} \quad (3)$$

The unique relationship between resistance, flow and EOA given by equation 3 is represented by the three-dimensional graphic illustrated in Figure 4.1, from which it becomes obvious that resistance, as it is calculated, necessarily increases linearly with flow. Moreover, this flow dependence of resistance increases exponentially as EOA gets smaller, given that the denominator of the equation is the square of EOA. The graphic also shows that the relation between flow and EOA is horizontal and that unless there is an actual change in EOA, there is no mathematical reason for EOA to vary in response to a change in flow.

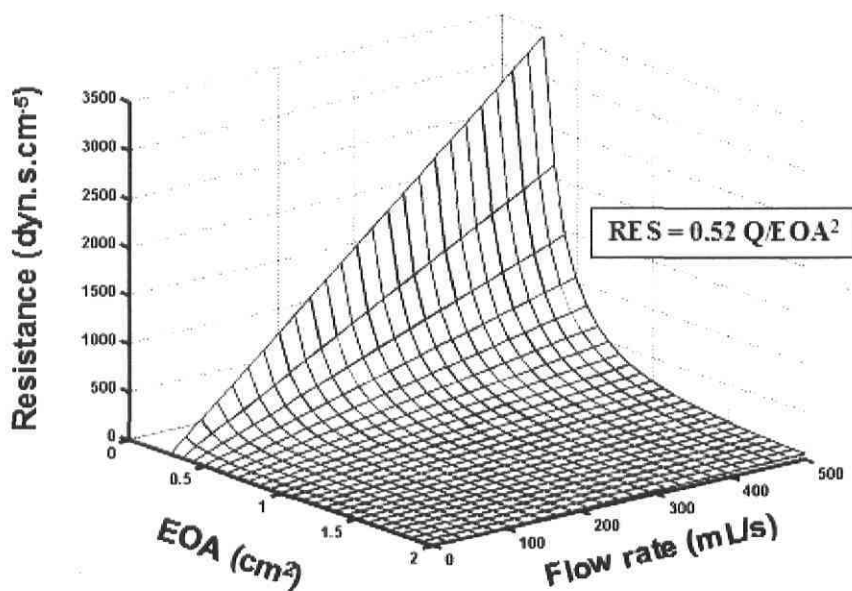


Figure 4.1 – Theoretical relation between RES, valve EOA, and transvalvular flow rate.

4.4.4 Statistical Analysis

Changes in valve EOA and resistance with flow rate are expressed as relative percent change per percent change in flow rate. Data are expressed as mean \pm SD and compared using an analysis of variance for repeated measures to evaluate the effect of exercise/dobutamine and the effect of valve/stenosis group. Statistical analysis of the association of variables was performed with the Pearson correlation coefficient or the determination coefficient when the relation was linear or non-linear, respectively. Graphs were constructed with the corresponding regression equation using the Matlab software (Version 5.3). Values of $p < 0.05$ were considered significant.

4.5 Results

4.5.1 In vitro study

In all valves and stenoses, an excellent correlation between Doppler and catheter measurements of TPG ($r = 0.99$, $SEE = \pm 1.59$ mmHg) and valve resistance ($r = 0.98$, $SEE = \pm 10$ dyn.s.cm⁻⁵) was found. However, the Doppler TPG (Doppler TPG = $1.50 + 1.28 \times$ Catheter TPG) and thus the Doppler resistance (Doppler resistance = $11 + 1.24 \times$ Catheter resistance) were consistently higher than those measured by catheter likely due to the relatively small aortic root (30 mm) of our model and the pressure recovery occurring downstream to the valve.^{268;373;374} The discrepancy between Doppler and catheter TPGs (and thus between Doppler and catheter resistances) was more important in mechanical valves (Doppler TPG = $-0.21 + 1.80 \times$ Catheter TPG; $r = 0.99$, $SEE = \pm 0.71$ mmHg) likely due to the presence of localized high TPG within the central valvular orifice. Given the high correlation between catheter- and Doppler-derived resistances and the fact that resistance was only measured by Doppler in patients, the data reported hereafter are those obtained by Doppler.

Figure 4.2 illustrates the changes in valve EOA and resistance during the graded increases in mean flow rate. As is observed, EOA did not increase much with flow in the case of fixed stenoses ($+0.03 \pm 0.01\%/%$ increase in flow) and mechanical prostheses ($+0.01 \pm 0.01\%/%$) whereas it increased only moderately in the case of bioprostheses ($+0.18 \pm 0.09\%/%$). These results are expected since bioprostheses are semi-rigid and probably open more gradually in response to an increase in flow than fixed stenoses or mechanical prostheses. In contrast, resistance increased markedly with flow in all cases: fixed stenoses: $+0.91 \pm 0.02\%/%$, mechanical prostheses: $+0.85 \pm 0.45\%/%$, and bioprostheses: $+0.44 \pm 0.19\%/%$. In mechanical prostheses, the resistance measured by catheter also increased markedly with flow: $+1.2 \pm 0.9 \%/%$. The most striking difference between EOA and resistance was observed in the 1.0 cm² fixed stenosis where EOA increased only by $+0.03\%/%$ whereas resistance increased by $+0.93\%/%$. The flow-related increase in

resistance was similar when the stroke volume increased from 32 to 74 ml (from low to normal flow): +0.99%/ % than when it increased from 74 to 115 ml (from normal to high flow): +0.87%/ %.

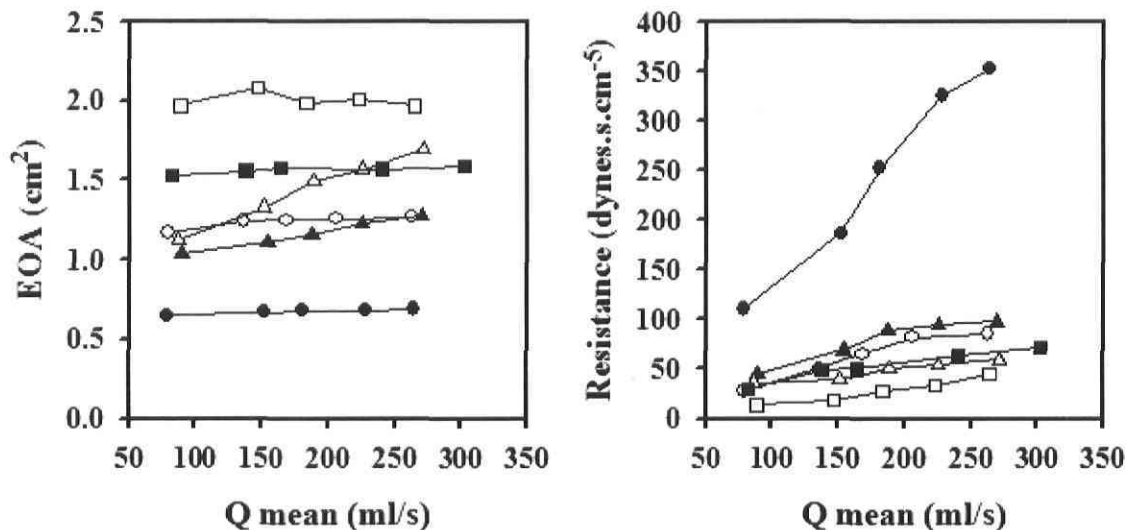


Figure 4.2 – Changes in EOA (*left panel*) and valve RES (*right panel*) as a function of transvalvular flow rate in 2 fixed stenoses (1.00 cm², *closed circles*; 1.50 cm², *open circles*), 2 stented bioprotheses (Mosaic 21, *closed triangles*; Mosaic 25, *open triangles*), and 2 mechanical prostheses (St Jude 21, *closed squares*; St Jude 25, *open squares*) tested in an *in vitro* model.

4.5.2 In vivo study

Table 4.1 provides the demographic, resting and exercise or dobutamine Doppler echocardiographic data for the various groups included in the *in vivo* study.

	Normal Controls (n = 10)	Pulmonary Autograft (n = 20)	Stentless Bioprosthesis (n = 16)	Stented Bioprosthesis (n = 13)	Mechanical Prosthesis (n = 14)	Aortic Stenosis (n = 17)	p Value Effect of Exercise/ Dobutamine	p Value Effect of Valve Group
Age (yrs)	46±10 ^{§ ¶**}	46±10 ^{§ ¶**}	64±7 ^{†‡}	64±11 ^{†‡}	66±11 ^{†‡}	62±15 ^{†‡}	-	< 0.001
Gender								
Women	2 (20%)	2 (10%)	1 (6.3%)	4 (30.8%)	2 (14.3%)	1 (5.9%)	-	NS
Men	8 (80%)	18 (90%)	15 (93.8%)	9 (69.2%)	12 (85.7%)	16 (94.1%)		
BSA (m ²)	1.87±0.14	1.86±0.20	1.84±0.15	1.70±0.28	1.92±0.16	1.86±0.12	-	NS
Mean flow rate (ml/s)								
Rest	269±53	270±61	240±38	256±52	275±66	254±72	< 0.001	NS
Exercise/dobutamine	477±136* [¶]	449±136* [¶]	377±69*	376±110*	317±82* ^{†‡}	389±137*		
Mean gradient (mm Hg)								
Rest	3±1 ^{**}	3±1 ^{**}	7±4 ^{**}	15±6 ^{†‡§**}	9±3 ^{**}	25±7 ^{†‡§ ¶}	< 0.001	< 0.001
Exercise/dobutamine	10±5* ^{**}	9±4* ^{**}	14±8* ^{**}	28±12* ^{†‡§¶**}	15±6* ^{**}	42±18* ^{†‡§ ¶}		
Effective orifice area (cm ²)								
Rest	3.37±0.74 ^{§ ¶**}	3.43±0.92 ^{§ ¶**}	2.15±0.45 ^{†‡ **}	1.44±0.32 ^{†‡§}	2.09±0.39 ^{†‡**}	1.06±0.21 ^{†‡§¶}	< 0.001	< 0.001
Exercise/dobutamine	3.43±0.79 ^{§ ¶**}	3.46±1.02 ^{§ ¶**}	2.40±0.61* ^{†‡ **}	1.59±0.52 ^{†‡§}	2.03±0.41 ^{†‡**}	1.30±0.33* ^{†‡§¶}		
Resistance (dynes.s.cm ⁻⁵)								
Rest	15±6 ^{**}	16±10 ^{**}	39±19 ^{**}	81±37 ^{†‡§¶**}	44±14 ^{**}	134±32 ^{†‡§ ¶}	< 0.001	< 0.001
Exercise/dobutamine	29±9* ^{**}	28±17* ^{¶ **}	50±28* ^{**}	109±59* ^{†‡§¶**}	64±22* ^{‡ **}	147±49* ^{†‡§ ¶}		

* p < 0.05, rest versus exercise/dobutamine; significant difference between valve groups (p < 0.05); † significant difference versus controls; ‡ versus autografts; § versus stentless; || versus stented; ¶ versus mechanical prostheses; ** versus aortic stenosis.
Values are expressed as mean ± SD.

Table 4.1 – Demographic, Resting, and Exercise or Dobutamine Doppler Echocardiographic Data in Normal Controls, Patients With Aortic Stenosis, and Patients With Different Types of Aortic Valve Substitutes: Pulmonary Autograft, Stented Bioprosthesis, Stentless Bioprosthesis, or Mechanical Prosthesis.

As in the *in vitro* study, EOA did not increase in mechanical prostheses ($-0.09 \pm 0.57\%/%$ increase in flow; $p = 0.22$) and only slightly in stented ($+0.15 \pm 0.32\%/%$; $p = 0.038$) and stentless bioprostheses ($+0.15 \pm 0.17\%/%$; $p = 0.004$) (Figure 4.3). Also, EOA did not change in autografts ($-0.01 \pm 0.18\%/%$; $p = 0.73$) and normal controls ($+0.02 \pm 0.26\%/%$; $p = 0.62$), probably because these valves are much more compliant than bioprostheses and that their opening is already maximal at the lower flow rate. On average, resistance increased with flow in all groups except in the group of patients with aortic stenosis (Figure 4.3). As observed *in vitro*, this increase varied depending on the type of valve: mechanical prostheses: $+2.09 \pm 4.61\%/%$ ($p = 0.002$), stented bioprostheses: $+0.95 \pm 1.31\%/%$ ($p = 0.006$), stentless bioprostheses: $+0.56 \pm 0.46\%/%$ ($p = 0.003$), autografts: $+1.30 \pm 0.63\%/%$ ($p < 0.001$), and normal controls $+1.50 \pm 1.46\%/%$ ($p < 0.001$). An example of the complete dissociation we observed between the changes in EOA and the changes in resistance is found in the mechanical prostheses where the EOA did not change significantly but the resistance increased by 20% of flow increase.

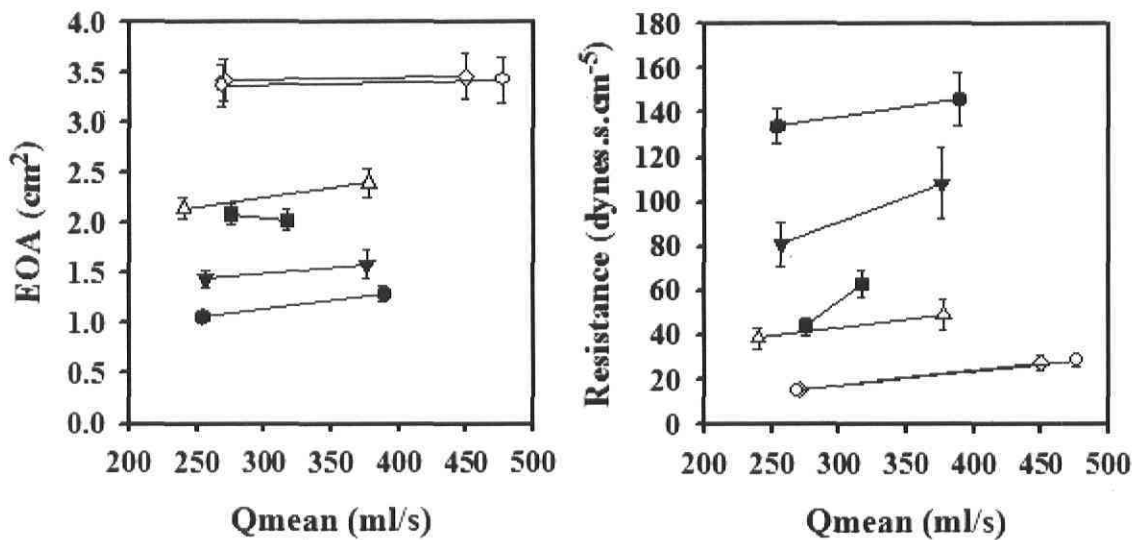


Figure 4.3 – Changes in EOA (*left panel*) and valve RES (*right panel*) as a function of transvalvular flow rate in normal control subjects (*open circles*) and in patients with a native aortic stenosis (*filled octagons*), a stented bioprosthesis (*closed inverted triangles*), a stentless bioprosthesis (*open triangles*), a mechanical prosthesis (*closed squares*), or a pulmonary autograft (*open diamond*).

On average, the valve EOA in patients with aortic stenosis, increased by $+0.53 \pm 0.74\%/%$ ($p < 0.001$), whereas resistance did not change significantly: $+0.04 \pm 0.98\%/%$ ($p = 0.09$). However, we observed 2 different patterns of changes in EOA and resistance among these patients. Hence in Figure 4.4, we divided the patients according to whether their EOA increased by $\geq 10\%$ (“flexible stenosis”) or $< 10\%$ (“fixed stenosis”) during the increase in flow. In experienced laboratories, the reproducibility of continuity equation valve EOA measurement is 5 to 8%, such that a relative change of $> 10\%$ during exercise or dobutamine infusion can therefore be considered as clinically significant.³⁷⁵

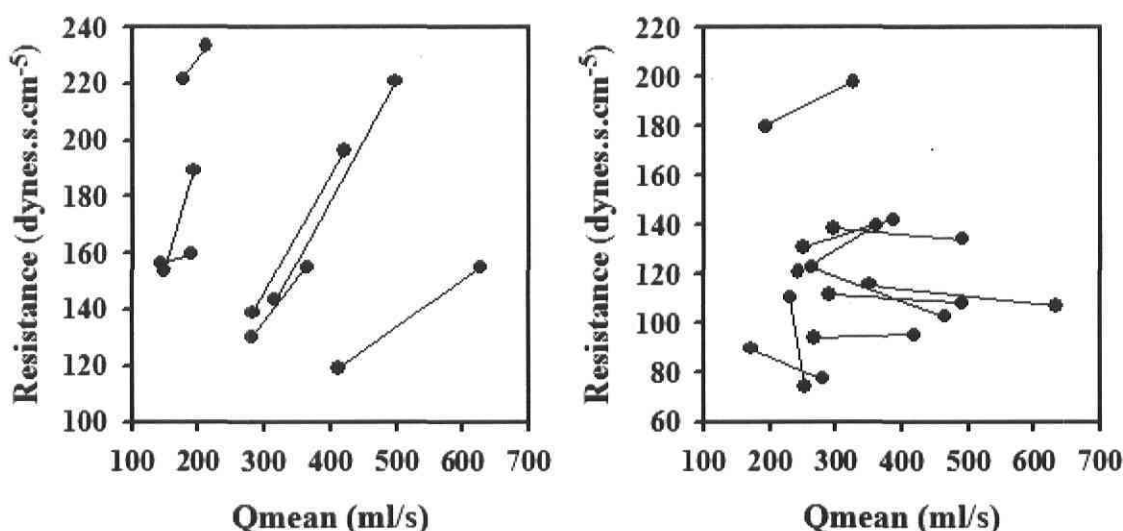


Figure 4.4 – Individual changes in valve RES as a function of the flow rate increases in patients with a fixed aortic valve stenosis as defined by a percent increase in EOA $< 10\%$ (*left panel*) versus in patients with a flexible stenosis (defined as a change in EOA $\geq 10\%$) (*right panel*).

There was no significant difference between patients with flexible stenoses and those with fixed stenoses with regard to flow (256 ± 51 vs. 251 ± 100 mls⁻¹), valve EOA (1.11 ± 0.16 vs. 1.00 ± 0.27 cm²), or valve resistance (122 ± 25 vs. 152 ± 33 dynes.s.cm⁻⁵) at baseline as well as with regard to flow (410 ± 114 vs. 358 ± 170 mls⁻¹) during dobutamine. As expected, the valve EOA during dobutamine was significantly larger (1.47 ± 0.24 vs. $1.06 \pm$

0.30 cm²; p = 0.004) and resistance was smaller (118 ± 37 vs. 187 ± 32 dynes.s.cm⁻⁵, p = 0.001) in flexible stenoses. Although the percent change in flow during dobutamine was lower in the fixed stenoses (+39 ± 14% versus +59 ± 20%, p = 0.032), resistance increased much more in fixed stenoses (+25 ± 19% in absolute terms or +0.59 ± 0.32%/‰ increase in flow; p = 0.01), compared with flexible stenoses (-4 ± 14% in absolute terms or -0.34 ± 1.11%/‰; p = 0.53).

4.5.3 Relation to theoretical background

In Figure 4.5, the experimental results for resistance are plotted against EOA and flow rate. The graphs and the regression equations that are obtained with these *in vitro* (panel A) and *in vivo* (panel B) experimental data are very similar to the theoretical graph (figure 4.1) and equation 3. Moreover, the regression equations based on EOA and flow rate were able to explain more than 95% of the variation of the valve resistance both *in vitro* (r² = 0.99) and *in vivo* (r² = 0.95). Also, the figure illustrates the following basic observations: **1)** resistance is intrinsically flow dependent in the presence of a fixed stenosis, **2)** the flow dependence of resistance increases exponentially as the EOA gets smaller, **3)** the only instances where resistance increases less than expected with flow are those where there is also a concomitant increase in EOA.

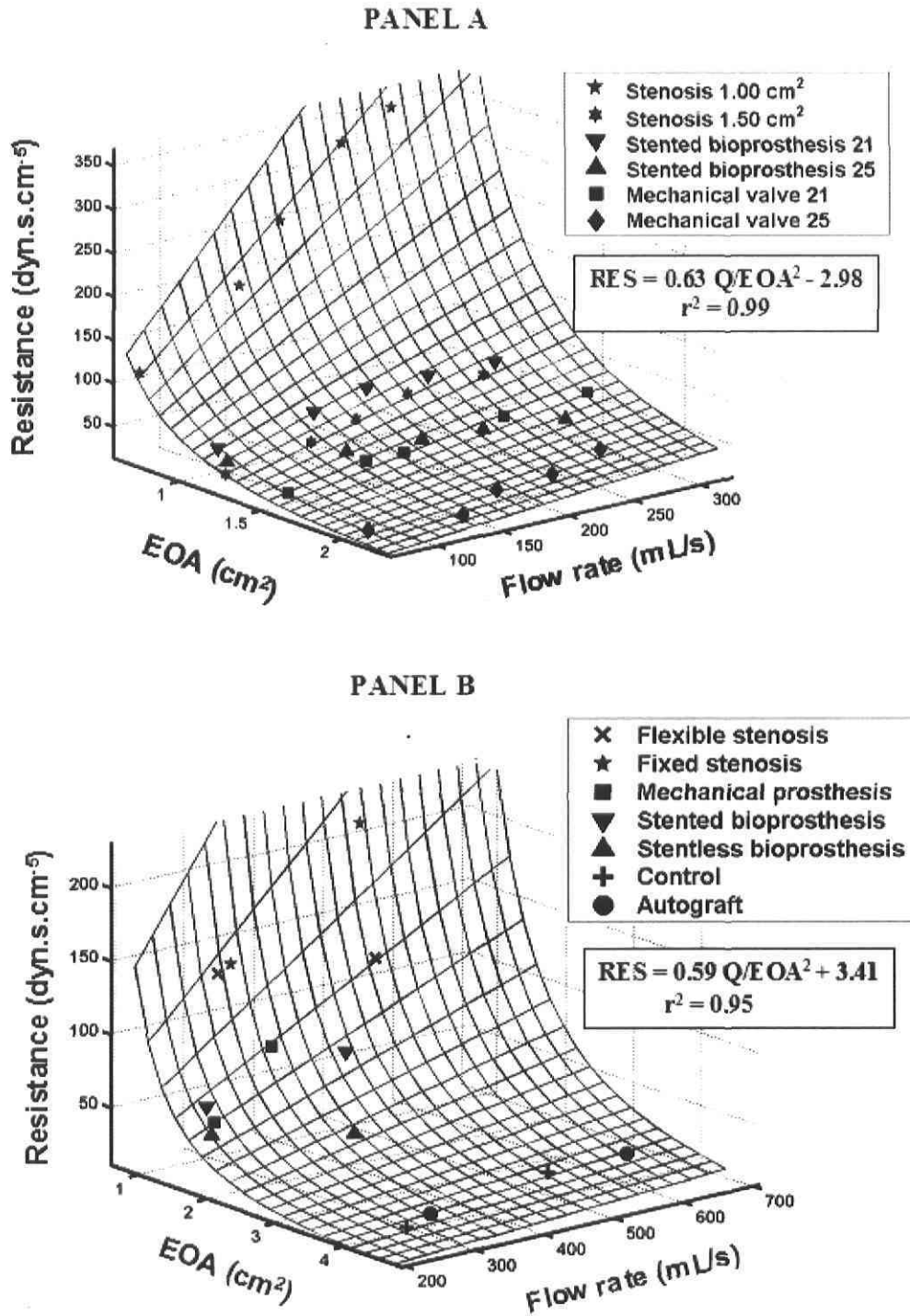


Figure 4.5 – Correlation between valve RES, EOA, and transvalvular flow rate. *Panels A and B* show this relation for the experimental results obtained *in vitro* and *in vivo*, respectively. For more clarity, *panel B* shows the curve fitting obtained in all patients as well as 1 representative patient for each category of valve.

4.6 Discussion

The results of this study are best understood by reexamining the mathematical formulas used to calculate EOA and resistance. Hence, equation (2) shows that there is no intrinsic reason for EOA to change with flow because both the numerator and denominator vary in the same proportion with a change in flow. In contrast, equation (3) shows that, per se, an increase in flow (Q) will necessarily result in an increase in resistance, unless it is compensated by a concomitant increase in EOA. Moreover, because the denominator is EOA squared, the flow dependence of resistance increases exponentially as the EOA gets smaller. This finding is in agreement with the study by Takeda *et al.*³¹³ showing that the TPG/flow slope varies markedly in individual patients with native aortic stenosis and that it is steeper in patients with small EOAs.

In this context, the curvilinear relation between EOA and resistance shown in Figures 4.1 and 5 has previously been observed in many studies.^{285;287;298;300;310} All these results are therefore evidence that the relation between EOA and resistance given by equation 3 is indeed a valid one. A major contribution of this study, however, is to provide a systematic analysis of how this relation is affected by changes in flow. In contrast, previous studies reporting that EOA is more flow dependent than resistance were mostly based on empirical observations in patients with native aortic stenosis.^{284;285;299;300} Considering the results of the present study, it would appear plausible that many of these patients could have had a flexible stenosis. Accordingly, the increase in EOA noted with the increase in flow was probably a true reflection of reality, and the observation that resistance increased less with flow was likely due to this concomitant increase in EOA. Moreover, when the individual data is made available in these studies, it is obvious that the response of EOA and resistance to flow is variable, and likely depends on the degree of flexibility of the stenosis. In contrast, studies in mechanical prostheses^{316;317} or in fixed stenosis²⁸⁸ all conclude to the opposite, i.e. that resistance is more flow dependent than EOA. These apparent discrepancies are however easily reconciled if one considers the three variable relation given by equation 3. Hence, it becomes obvious that the relations between flow and EOA

or between flow and resistance cannot be considered separately and that resistance increases less with flow only if there is a concomitant increase in EOA.

Finally, this study also underlines the difficulty of using valve resistance as a stand-alone parameter for evaluating aortic valve stenosis severity. In Table 4.2, we have hypothesized results in six patients with same EOA and different body surface areas. If cardiac index is normal (patients # 1, 2, and 3), the values for resistance and pressure gradients increase in relation to body surface area, consistent with a higher cardiac output and more severe hemodynamic consequences in the larger patients. In this context, valve resistance, pressure gradient and the indexed valve EOA all equally reflect the severity of the stenosis and there is no clear advantage in using one parameter rather than the other.

	Patient Number					
	1	2	3	4	5	6
Body surface area (m ²)	1.50	1.75	2.00	1.50	1.75	2.00
Cardiac index (L/min/m ²)	3.00	3.00	3.00	1.50	1.50	1.50
Effective orifice area (cm ²)	0.65	0.65	0.65	0.65	0.65	0.65
Indexed effective orifice area (cm ² /m ²)	0.43	0.37	0.33	0.43	0.37	0.33
Mean transvalvular gradient (mm Hg)	43	59	77	11	15	19
Resistance (dynes.s.cm ⁻⁵)	270	316	361	135	158	180

The resistance can be calculated by either equation 1 or 3. For the purpose of this simulation, mean transvalvular flow rate was calculated assuming a heart rate of 60 beats/min and a systolic ejection time of 350 ms in the 6 patients. Patients 1, 2, and 3 have normal cardiac output, whereas patients 4, 5, and 6 have low output.

Table 4.2 – Theoretical Comparison of Valve Resistance in Six Hypothetical Patients Having the Same Valve Area But Different Body Surface Areas.

In contrast, if cardiac index is decreased in the same patients such as might occur in patients with severe aortic stenosis and left ventricular dysfunction, the only common denominator is the indexed EOA whereas the values for pressure gradients and valve resistance are markedly decreased compared to previously. For instance, patients # 2 and 5

have similar valve EOAs and body surface areas and therefore similar stenosis severity. However, the gradient and valve resistance are much lower in patient # 5 who has a low cardiac output and both values tend to underestimate the severity of the stenosis. This example illustrates that, because of its flow dependence, valve resistance is of very limited value for inter-individual comparisons of stenosis severity. In this context, it should be emphasized that much of the justification for the use of resistance is based on the study by Cannon *et al.*²⁸⁵ and, in particular, on their observation of a small group of patients in whom the EOA values tended to exaggerate stenosis severity in comparison to resistance. However, these EOA values were not indexed for body surface area and a possible explanation for this discrepancy might be that these patients had a small body surface area, in which case indexed EOAs would have provided better assessments and allowed more precise inter-individual comparisons.

Several *in vitro* and *in vivo* studies demonstrate that the EOA of native or prosthetic valves can increase with increasing flow rates, and in varying degrees depending on valve geometry and compliance.^{284;286-288;295;296;298-300;302;369;376;377} It becomes clear from the results of the present study that none of the resting parameters, whether EOA, indexed EOA, gradient or valve resistance can predict the behavior of an individual valve in response to an increase in flow. Accordingly, the need to perform dobutamine or exercise stress tests in certain clinical situations is not obviated. It also remains to be determined if the use of resistance in these circumstances has advantages over simply calculating EOA and gradient.

4.7 Acknowledgment

We thank Jean Jobin, PhD for assistance in the design of the exercise protocol, Louise Côté, RN and Jacinthe Aubé, RN for the recruitment of the patients and Isabelle Laforest, MS, Jocelyn Beauchemin, RT, and Martin Noël, BSc for their technical assistance.

Chapitre 5

Article 2

Projected Valve Area at Normal Flow Rate Improves the Assessment of Stenosis Severity in Patients With Low-Flow, Low-Gradient Aortic Stenosis

The Multicenter TOPAS (Truly Or Pseudo-Severe Aortic Stenosis) Study

Claudia Blais, MSc,¹ Ian G. Burwash, MD², Gerald Mundigler, MD³, Jean G. Dumesnil, MD¹, Nicole Loho, MD³, Florian Rader, MD³, Helmut Baumgartner, MD³, Rob S. Beanlands, MD², Boris Chayer, Eng⁴, Lyes Kadem, Eng, PhD⁴, Damien Garcia, Eng, PhD⁴, Louis-Gilles Durand Eng, PhD⁴, and Philippe Pibarot, DVM, PhD¹.

¹ Research Center of Laval Hospital / Quebec Heart Institute, Laval University, Sainte-Foy, Quebec, Canada

² University of Ottawa Heart Institute, Ottawa, Canada

³ Vienna General Hospital (VGH), Medical University of Vienna, Vienna, Austria

⁴ Institut de Recherches Cliniques de Montréal, Montreal, Canada

5.1 Résumé

Contexte: Nous proposons un nouvel indice l'aire valvulaire effective projetée (AVE_{proj}) à débit normal pour mieux distinguer les sténoses vraiment sévère (SVS) des sténoses pseudo-sévère (SPS) pendant une échocardiographie de stress à la dobutamine (ESD) chez les patients ayant un faible débit cardiaque.

Méthodes et Résultats: L'utilisation de l' AVE_{proj} a été investiguée à l'aide d'un modèle *in vitro* ainsi que chez 23 patients avec SA à bas débit ayant subi un RVA. Pour chaque valve testée *in vitro* ou chaque patient soumis à une ESD, l'AVE était exprimée en fonction du débit (Q) et la compliance valvulaire (CV) était calculée à partir de la pente de la droite de régression entre l'AVE et le débit. L' AVE_{proj} était calculée grâce à cette équation : $AVE_{proj} = AVE_{repos} + CV \times (250 - Q_{repos})$, où l' AVE_{repos} et Q_{repos} sont l'AVE et le débit mesurés au repos. L' AVE_{proj} était le paramètre le plus précis pour distinguer les SVS des SPS, et ce autant *in vitro* qu'*in vivo*. Le pourcentage de classification exacte pour discriminer les SVS des SPS était de 83% pour l' AVE_{proj} et 91% pour l' AVE_{proj} indexée, comparativement à des valeurs oscillant entre 61 et 74% pour les autres paramètres utilisés normalement.

Conclusions: L' AVE_{proj} permet de standardiser l'évaluation de la réponse de la SA à l'ESD et devrait donc améliorer l'exactitude du diagnostic chez les patients avec sténose aortique à bas débit.

5.2 Abstract

Background: We sought to investigate the use of a new parameter, the projected effective orifice area (EOA_{proj}) at normal transvalvular flow rate (250 mL/s), to better differentiate between truly severe (TS) and pseudo-severe (PS) aortic stenosis (AS) during dobutamine stress echocardiography (DSE). Changes in various parameters of stenosis severity have been used to differentiate between TS and PS AS during DSE. However, the magnitude of these changes lacks standardization because they are dependent on the variable magnitude of the transvalvular flow change occurring during DSE.

Methods and Results: The use of EOA_{proj} to differentiate TS from PS AS was investigated in an *in vitro* model and in 23 patients with low-flow AS (indexed $EOA < 0.6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$, left ventricular ejection fraction $\leq 40\%$) undergoing DSE and subsequent aortic valve replacement. For an individual valve, EOA was plotted against transvalvular flow (Q) at each dobutamine stage, and valve compliance (VC) was derived as the slope of the regression line fitted to the EOA versus Q plot; EOA_{proj} was calculated as $EOA_{proj} = EOA_{rest} + VC \times (250 - Q_{rest})$, where EOA_{rest} and Q_{rest} are the EOA and Q at rest. Classification between TS and PS was based on either response to flow increase (*in vitro*) or visual inspection at surgery (*in vivo*). EOA_{proj} was the most accurate parameter in differentiating between TS and PS both *in vitro* and *in vivo*. *In vivo*, 15 of 23 patients (65%) had TS and 8 of 23 (35%) had PS. The percentage of correct classification was 83% for EOA_{proj} and 91% for indexed EOA_{proj} compared with percentages of 61 to 74% for the other echocardiographic parameters usually used for this purpose.

Conclusions: EOA_{proj} provides a standardized evaluation of AS severity with DSE and improves the diagnostic accuracy for distinguishing TS and PS AS in patients with low-flow, low-gradient AS.

Key words: aortic valve stenosis, echocardiography, hemodynamics, surgery, valves.

5.3 Introduction

Although patients with severe aortic stenosis (AS) and severely reduced left ventricular (LV) ejection fraction represent $\approx 5\%$ of AS patients, they also represent the most controversial and challenging subset. Dobutamine stress echocardiography (DSE) has been shown to be useful to separate patients with truly severe (TS) AS and concomitant LV systolic dysfunction from those with pseudo-severe (PS) AS, in which a weakened ventricle is incapable of opening an aortic valve that is only mildly or moderately stenotic.^{210;217;219;296;329;332;378} The distinction between these 2 subgroups is essential because patients with TS AS will generally benefit from aortic valve replacement (AVR), whereas those with PS AS may not. Several criteria have been proposed in the literature to differentiate TS AS from PS AS, including the following: a peak DSE mean gradient > 30 mm Hg, a peak DSE effective orifice area (EOA) ≤ 1.0 or < 1.2 cm² depending on the study, and an absolute increase in EOA < 0.3 cm² during DSE.^{217;219;296;329} However, the changes in gradient and EOA during stress depend largely on the magnitude of flow augmentation achieved during DSE, which may vary considerably from one patient to another.^{304;379} To overcome this limitation, we sought to examine whether the projected valve area (EOA_{proj}) at a normal transvalvular flow rate, a new parameter, could provide additional accuracy to separate TS from PS AS.

5.4 Methods

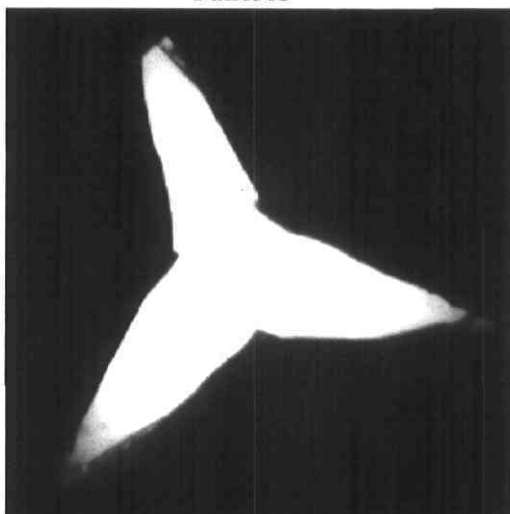
5.4.1 In Vitro Study

The mock flow circulation model used for the *in vitro* study has been described in detail previously.²⁷¹ Briefly, this model is composed of a reservoir, a pump, an aortic valve, a compliant aortic chamber, and systemic vascular resistance. The flow is provided by a computer-controlled motor coupled to a gear pump. The flow rate is measured by an electromagnetic flowmeter (Cliniflow II, Carolina Medical Electronics), and the LV and aortic pressures are measured with Millar catheters.

With the use of this model, 8 rigid stenoses (Plexiglas plates with circular orifices of 0.80, 1.16, 1.35, 1.50, 1.60, 1.65, 1.72, and 1.80 cm²) and 5 aortic bioprosthetic heart valves (Medtronic Mosaic 19, 21, and 23 mm and Carpentier Edwards Perimount 19 and 21 mm) were tested under a wide range of flow rates. In the case of rigid stenotic orifices, a large bioprosthetic valve (Mosaic 27 mm) was inserted immediately after the orifice to avoid any flow regurgitation during diastole. In addition, we tested 9 trileaflet valves fabricated by a new proprietary technique (developed by L. K.) using a mold of the aortic valve and a multi-silicone layer method. With the use of this technique, a variable number of silicone layers are successively applied on the mold, such that valves with 2 layers have relatively flexible leaflets, whereas valves with 10 layers have very stiff leaflets and severely reduced mobility. All orifices and valves were tested under 5 stroke volumes (SVs): 20±0.7 (stage 1), 30±0.9 (stage 2), 50±0.7 (stage 3), 70±1.1 (stage 4), and 90±1.5 mL (stage 5), with an ejection time of 300±22 ms. A Sonos 5500 ultrasound system (Philips Medical Imaging) was used for Doppler velocity measurements. Valves were classified as TS AS when the valve EOA was ≤ 1.00 cm² and the mean gradient was > 30 mm Hg at SVs ≥ 70 mL. According to this definition, 14 valves were classified as PS AS (total of 70 hemodynamic measurements obtained) and 8 valves as TS AS (total of 40 hemodynamic measurements obtained). Figure 5.1 displays typical examples of TS and PS valves at low and normal flow rates.

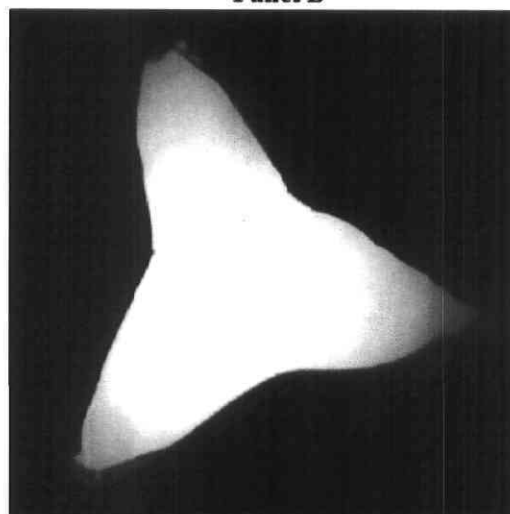
Pseudo Severe Valve

Panel A



SV: 20 mL
EOA: 0.57 cm²
MG: 9 mm Hg

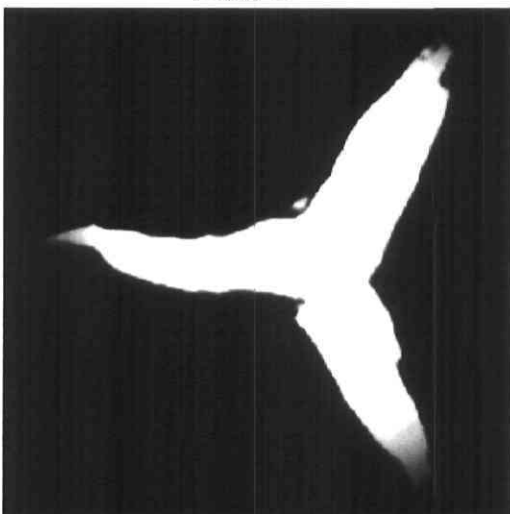
Panel B



SV: 70 mL
EOA: 1.08 cm²
MG: 26 mm Hg

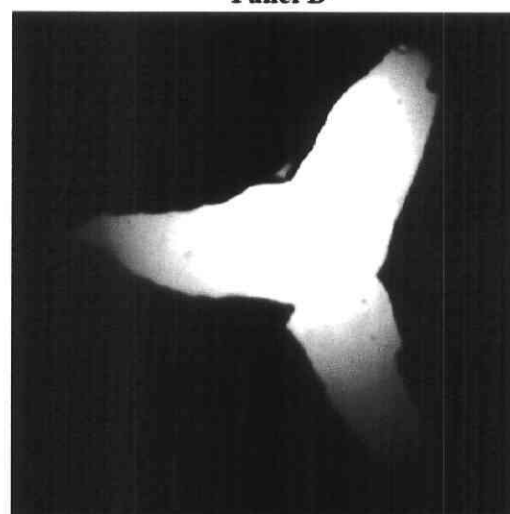
Truly Severe Valve

Panel C



SV: 20 mL
EOA: 0.50 cm²
MG: 20 mm Hg

Panel D



SV: 70 mL
EOA: 0.84 cm²
MG: 42 mm Hg

Figure 5.1 – Photograph of the valve orifice of 2 silicone-made valves recorded by a high-speed video camera at peak systole. The figure shows the example of valve with PS stenosis at low (A) and normal (B) flow rate and the example of valve with TS stenosis at low (C) and normal (D) flow rate. MG indicates mean gradient.

5.4.2 In Vivo Study

From July 2002 to November 2004, 46 patients with low-flow, low-gradient AS were recruited in the TOPAS (Truly or Pseudo-Severe Aortic Stenosis) multicenter (Quebec Heart Institute, University of Ottawa Heart Institute, and Vienna General Hospital) prospective study. The inclusion criteria were as follows: (1) suspected severe AS defined by a valve EOA $\leq 1.2 \text{ cm}^2$ and an indexed valve EOA $\leq 0.6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$; (2) mean gradient $< 40 \text{ mm Hg}$; and (3) moderate or severe LV systolic dysfunction, defined as a LV ejection fraction $\leq 40\%$. The EOA, mean gradient, and LV ejection fraction used for patient inclusion were obtained from the clinical Doppler echocardiographic examination. The exclusion criteria were as follows: (1) $>2+$ aortic regurgitation; (2) mitral valve disease, defined by mitral valve area $< 2.0 \text{ cm}^2$ or $> 2+$ regurgitation caused by an intrinsic pathology of the valve; (3) atrial fibrillation; (4) paced rhythm; (5) unstable angina; (6) acute pulmonary edema; (7) end-stage renal disease; (8) pregnant or lactating women; and (9) unwillingness to provide informed consent.

All patients underwent DSE with the use of commercially available ultrasound systems. The dobutamine infusion protocol was designed to obtain incremental increases in flow and a steady state at each level. It consisted of 8-minute increments of 2.5 or 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ per minute up to a maximum dosage of 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ per minute. The predetermined end points for terminating DSE were as follows: (1) heart rate $> 220 - \text{age bpm}$; (2) systolic blood pressure $< 80 \text{ mm Hg}$; (3) systolic blood pressure $> 220 \text{ mm Hg}$ or diastolic blood pressure $> 110 \text{ mm Hg}$; (4) significant increase in the LV outflow tract (LVOT) gradient (peak gradient $> 20 \text{ mm Hg}$); (5) ischemia detected by ECG ($> 5 \text{ mm}$ of flat or downsloping ST depression); (6) complex ventricular arrhythmias; (7) rapid new atrial arrhythmias; (8) chest discomfort; and (9) maximum dose reached (20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ per minute).

The Doppler echocardiographic measurements were performed at rest and at each stage of the dobutamine protocol: 0 (baseline), 2.5, 5, 10, 15, and 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ per minute. These measurements included SV in the LVOT calculated from the product of the LVOT velocity-time integral and cross-sectional area, mean transvalvular flow rate, peak and mean transvalvular gradients by the Bernoulli equation, valve EOA by the continuity equation, and

LV ejection fraction by the Simpson method. The LVOT diameter was assumed to have remained constant during the test protocol.

Of the 46 patients recruited to date in the TOPAS study, 23 underwent AVR (18 underwent concomitant coronary artery bypass grafting). A comprehensive morphological description of the valve was performed by the surgeon at the time of operation. Care was taken to standardize the methods used by the different surgeons involved in the study. The location and degree of commissural fusion were described. The stiffness of each valve leaflet was assessed in situ with a scoring system, as follows: 0, the whole leaflet is flexible; 1, the margin and the mid part of the leaflet are flexible but the base is rigid; 2, only the free margin of the leaflet is flexible; and 3, the leaflet is completely rigid. The score of the 2 or 3 leaflets (2 for bicuspid, 3 for tricuspid) was summed to obtain the overall valve stiffness score. The overall score was then divided by the number of leaflets to obtain a per leaflet average score. According to this visual and manual inspection of the valve, the surgeon was asked to grade the stenosis severity as nonsignificant, mild, moderate, or severe. Patients were considered to have TS AS if the valve stenosis was graded as severe and PS AS if the stenosis was considered nonsignificant, mild, or moderate. The degree of calcification was assessed by the pathologist for each valve leaflet, as follows: 0, no calcification; 1, mildly calcified (small isolated spots); 2, moderately calcified (multiple larger spots); and 3, heavily calcified (extensive thickening and calcification of all leaflets). The per leaflet average calcification score was determined by the same method as that used for the stiffness score. The surgeons and pathologists were unaware of the results of EOA_{proj} . The pathologists were also unaware of the surgeon's assessment of the leaflet stiffness score and stenosis severity.

5.4.3 Echocardiographic Measurements

For both the *in vitro* and *in vivo* studies, valve EOA was determined by the standard continuity equation, and mean transvalvular gradient was calculated with the use of the modified Bernoulli equation.³⁰⁴ Some investigators have suggested that other parameters such as valve resistance or LV stroke work loss might be useful to assess the stenosis

severity in patients with low-flow, low-gradient AS.^{285;321} Hence, valve resistance (RES) was calculated according to the following formula²⁸⁵:

$$RES = \frac{1333 \times MG}{Q} \quad (1)$$

where MG is the mean transvalvular gradient in mm Hg, the constant 1333 is a conversion factor allowing an expression of resistance in dyne.s.cm⁻⁵, and Q is the mean transvalvular flow rate in mL/s, obtained by dividing the SV by the ejection time. The LV stroke work loss (SWL) was expressed as percentage and obtained from the following formula³⁰⁴:

$$SWL = 100 \times \left(\frac{MG}{MG + SAP} \right) \quad (2)$$

where SAP is the systolic brachial artery pressure in mm Hg.

5.4.4 Calculation of the EOA_{proj}

The classification of AS severity based on the peak EOA may be limited by the fact that this parameter is not measured at the same flow rate in all patients. Figure 5.2A shows the change in EOA obtained in 4 selected patients during the different stages of the dobutamine protocol. As can be appreciated, the peak flow rate achieved during DSE as well as the slope of the EOA-flow relationship varies considerably from one patient to another. To overcome this limitation, we derived the EOA_{proj}, i.e., what the EOA would be at a standardized flow rate. This flow rate was arbitrarily chosen to be 250 mL/s because it approximately corresponds to the mean value of the flow rates observed in AS patients with normal LV function.^{379;380} Hence, the EOA_{proj} at a standardized flow of 250 mL/s was calculated as follows:

$$EOA_{proj} = EOA_{rest} + VC \times (250 - Q_{rest}) \quad (3)$$

where EOA_{rest} and Q_{rest} are the EOA and Q at rest and VC is the valve compliance corresponding to the slope of the EOA-flow relationship (Figure 5.2B) and representing the rate of change in EOA in relation to the increase in flow during stress. *Sensus stricto*,

compliance is a change in area (or volume) per change in pressure. In this study we used the term “*valve compliance*” to describe the relationship of valve opening with the change in transvalvular flow rate.

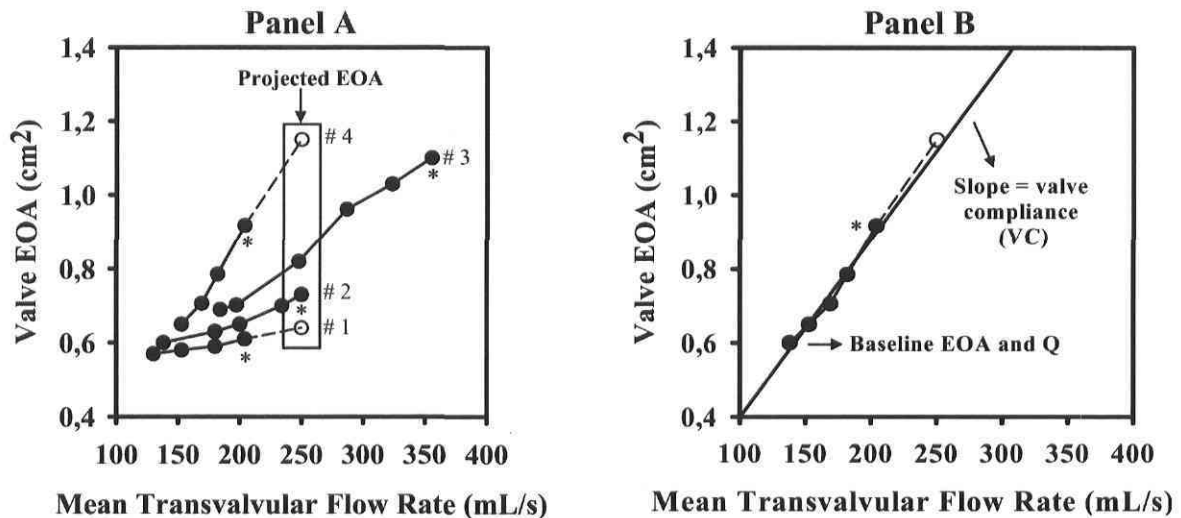


Figure 5.2 – Concept of the EOA_{proj} in 4 different patients (A) and calculation of the projected EOA at a flow rate of 250 mL/s (B) with the use of Equation 3. *Peak valve EOA obtained during DSE.

The same method was used to determine the EOA_{proj} in the *in vitro* study. For each valve, EOA was plotted against mean transvalvular flow rate at each of the 5 flow stages. To reproduce the clinical situation in which there is wide interindividual variability in the resting flow rate as well as the magnitude of flow increase during DSE, the EOA-Q curve fitting and the calculation of the EOA_{proj} (Equation 3) were performed in the 5 following situations, ie, by including only data from (1) stages 1 and 2 (simulating the situation of a patient with a SV of 20 mL at rest increasing up to 30 mL on DSE); (2) stages 1, 2, and 3 (increase in SV from 20 to 50 mL); (3) stages 2 and 3 (increase in SV from 30 to 50 mL); (4) stages 2, 3, and 4 (increase in SV from 30 to 70 mL); and (5) stages 3, 4, and 5 (increase in SV from 50 to 90 mL). This provided 5 measurements of EOA_{proj} for each of the 22 valves, corresponding to 5 potential clinical scenarios.

5.4.5 Statistical Analysis

Differences between TS and PS groups for baseline and operative variables were tested for statistical significance by Student *t*, Chi², or Fischer exact tests as appropriate. A 2-way ANOVA for repeated measures was used to evaluate the effect of DSE and the effect of group (TS versus PS) on Doppler echocardiographic variables. A probability value <0.05 was considered significant.

5.5 Results

5.5.1 In Vitro Study

From the *in vitro* protocol, SV was increased from 20 to 90 mL, and mean flow rate increased from 83 to 307 mL/s. As a result, mean gradient increased on average by 38 ± 52 mm Hg ($543 \pm 182\%$), valve EOA increased by 0.37 ± 0.71 cm² ($57 \pm 92\%$), valve resistance increased by 75 ± 79 dyne.s.cm⁻⁵ ($73 \pm 86\%$), and stroke work loss increased by $20 \pm 8\%$ ($333 \pm 160\%$). As previously described, the valves were classified as truly stenotic (TS) when the valve EOA was ≤ 1.00 cm² and the mean gradient > 30 mm Hg at a SV ≥ 70 mL. With the use of this definition, mean gradient (Figure 5.3A) and EOA (Figure 5.3B) obtained from the 22 valves with the use of the 5 simulated clinical flow situations (n = 110) discriminated poorly between TS and PS AS. In contrast, the EOA_{proj} (Figure 5.3C) provided a much better separation between the TS and PS AS groups, independent of the simulated clinical flow situation. The sensitivity, specificity, and percentage of correct classification (%CC) for the identification of TS AS was 53%, 83%, and, 72% for mean gradient > 30 mm Hg; 95%, 57%, and, 70% for EOA ≤ 1.0 cm²; and 88%, 93%, and, 91% for EOA_{proj} ≤ 1.0 cm².

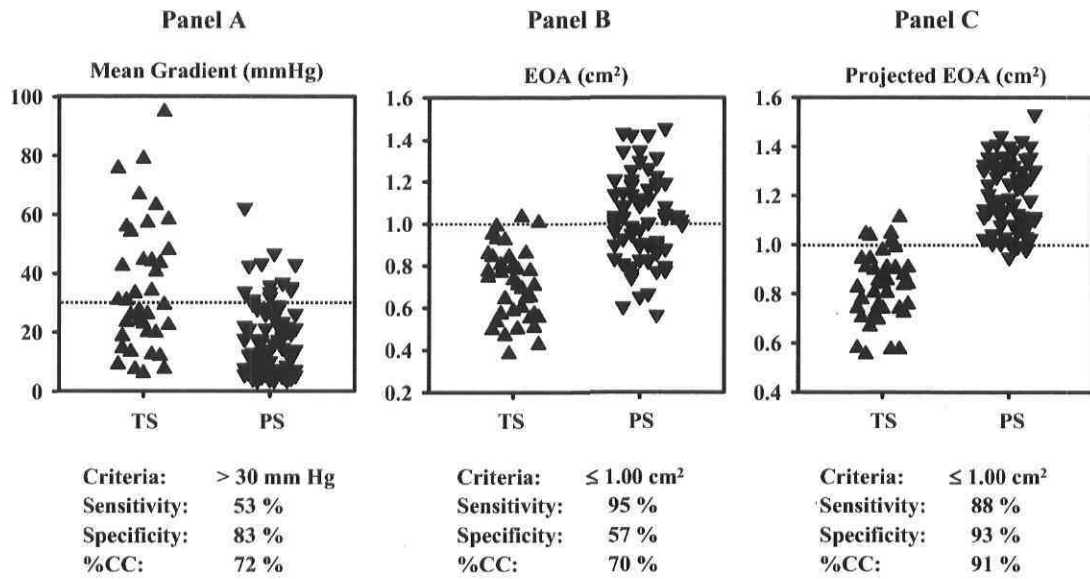


Figure 5.3 – Distribution of mean gradient (A), EOA (B), and EOA_{proj} (C) in the TS and PS groups for the valves tested *in vitro*.

Figure 5.4 shows the comparison of the performance of the different parameters and criteria that have been previously proposed in the literature to distinguish TS from PS AS. When these criteria are used separately or in combination, as suggested in previous studies,^{217;219;329} the %CC ranges between 48% and 85%, whereas it is 91% when an EOA_{proj} ≤ 1.0 cm² is used as the discriminating criterion.

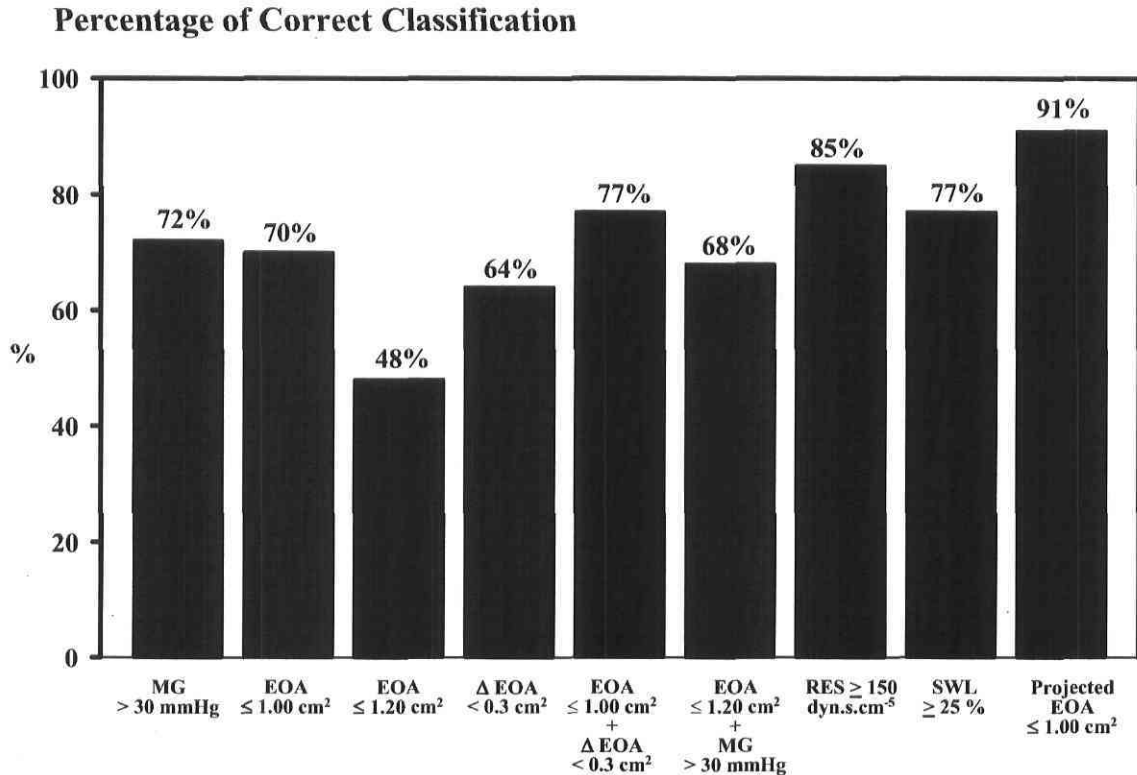


Figure 5.4 – Comparison of the %CC observed with the use of different criteria to differentiate TS from PS stenosis in the valves tested *in vitro*. ΔEOA indicates absolute increase in EOA; MG, mean gradient; RES, valvular resistance; and SWL, stroke work loss.

5.5.2 In Vivo Study

Baseline clinical data are presented in Table 5.1. Patients who underwent AVR were significantly younger than non-operated patients. There were no other significant differences between the operated and non-operated groups with regard to baseline clinical data. Among the 23 operated patients, the surgeon considered the severity of the valve stenosis to be only moderate in 8 patients, and these patients were thus classified as having PS AS. The other 15 patients were considered to have TS AS.

Variable	Non-Operated	Operated			P, Non-Op. vs Op.	P, TS vs PS AS
	(n=23)	All patients (n=23)	PS AS (n=8)	TS AS (n=15)		
Age (y)	76 ± 8	68 ± 11*	66 ± 13	69 ± 10	0.018	NS
Female	7 (30)	6 (26)	3 (38)	3 (20)	NS	NS
Body surface area, m ²	1.78 ± 0.20	1.88 ± 0.19	1.78 ± 0.14	1.94 ± 0.19†	NS	0.047
NYHA functional class						NS
II	7 (30)	8 (35)	2 (25)	6 (40)	NS	NS
III	10 (43)	15 (65)	6 (75)	9 (60)	NS	NS
Smoking	3 (13)	3 (13)	1 (13)	2 (13)	NS	NS
Coronary artery disease	18 (78)	20 (87)	5 (63)	15 (100)	NS	NS
1 vessel	9 (39)	4 (17)	1 (13)	3 (20)	NS	NS
2 vessels	2 (9)	4 (17)	2 (25)	2 (13)	NS	NS
3 vessels	7 (30)	12 (52)	2 (25)	10 (67)	NS	NS
Hypertension	19 (83)	13 (57)	4 (50)	9 (60)	NS	NS
Diabetes mellitus	7 (30)	9 (39)	1 (13)	8 (53)	NS	NS
Renal failure	7 (30)	5 (22)	2 (25)	3 (20)	NS	NS
Chronic lung disease	8 (35)	8 (35)	3 (38)	5 (33)	NS	NS
Previous myocardial infarction	17 (74)	13 (57)	3 (38)	10 (67)	NS	NS
History of CABG	8 (35)	8 (35)	2 (25)	6 (40)	NS	NS

Table 5.1 – Baseline clinical data in the 46 patients with low-flow AS. Data are number of patients (%). CABG: coronary artery bypass graft surgery; NYHA: New York Association Functional Class; Op.: operated; Non-Op.: non-operated. * Significant ($p < 0.05$) difference between non-operated versus operated groups; † Significant difference between TS AS and PS AS groups.

In the TS AS group, 87% of the patients had an average leaflet stiffness score of 3, and 13% had a score of 2; in the PS AS group, 50% of patients had a score of 2, and 50% of patients had a score of 1 (Table 5.2). Patients with TS AS also had a higher average leaflet calcification score. The proportion of patients with a bicuspid valve was low and identical (13%) in both groups (Table 5.2). Patients with TS AS had slightly larger ($p = 0.047$) body surface area than patients with PS AS (Table 5.1). Otherwise, there were no significant differences between the TS and PS AS groups with regard to the baseline clinical data.

Variable	All operated patients (n=23)	PS AS (n=8)	TS AS (n=15)	P, TS vs PS AS
Congenital bicuspid	3 (13)	1 (13)	2 (13)	NS
Per leaflet average calcification score				0.025
0	1 (4)	1 (13)	0 (0)	
1	3 (13)	3 (38)	0 (0)*	
2	7 (30)	2 (25)	5 (33)	
3	12 (52)	2 (25)	10 (67)	
Per leaflet average stiffness score				< 0.001
1	5 (22)	4 (50)	0 (0)*	
2	5 (22)	4 (50)	2 (13)	
3	13 (57)	0 (0)	13 (87)*	

Table 5.2 – Operative and pathological data in the 23 patients who underwent AVR. Data are number of patients (%). * Significant difference between TS AS and PS AS groups.

5.5.2.1 Change in Flow During DSE

The DSE was well tolerated in all patients, and the reasons for terminating DSE are described in Table 5.3.

Variable	Non-Operated	Operated			P Value Non-Op. vs Op.	P, TS vs PS AS
	(n=23)	All patients (n=23)	PS AS (n=8)	TS AS (n=15)		
Maximal dose reached (20 µg/kg per minute)	15(65)	16 (70)	6 (75)	10 (67)	NS	NS
Heart rate > 220 – age bpm	3 (13)	3 (13)	1 (13)	2 (13)	NS	NS
Systolic blood pressure < 80 mm Hg	0 (0)	1 (4)	0 (0)	1 (7)	NS	NS
Ventricular arrhythmias	4 (17)	2 (9)	1 (13)	1 (7)	NS	NS
Chest discomfort	1 (4)	1 (4)	0 (0)	1 (7)	NS	NS

Table 5.3 – Reasons for terminating DSE. Data are number of patients (%). Op.: operated; Non-Op.: non-operated. NS: non significant.

The resting values of mean gradient (21 ± 8 mm Hg), valve EOA (0.86 ± 0.19 cm²), and LV ejection fraction ($28\pm 9\%$) were similar to those of other series reported previously in the literature.^{217,219} On average, there was a significant increase in LV ejection fraction ($8\pm 6\%$), SV (14 ± 10 mL), cardiac output (2.42 ± 1.35 L/min), and mean transvalvular flow rate (79 ± 44 mL/s) during DSE ($p < 0.001$ for all variables). The peak transvalvular flow rate obtained during DSE varied extensively (138 to 445 mL/s) depending on the patient. There were no significant differences between operated and non-operated patients or between TS and PS AS patients with regard to the rest, stress, or increase in flow rate during DSE.

5.5.2.2 Comparison of Indices of Stenosis Severity in Non-operated and Operated Patients

All Doppler echocardiographic indices of stenosis severity varied significantly ($p < 0.001$) with DSE in non-operated, operated TS, and operated PS groups (Table 5.4). On average, stress values of mean gradient and stroke work loss were significantly higher in the operated group than in the non-operated group. However, these differences were no longer significant when corrected for type I error (Table 5.4). The projected EOA and indexed projected EOA were significantly lower in the operated group, and these differences remained significant after correction for type I error. Among operated patients, rest and stress values of indexed EOA were significantly lower and stress values of mean gradient and LV stroke work loss were significantly higher in the TS than in the PS AS group (Table 5.4). However, the differences for mean gradient and stroke work loss were not significant after correction for type I error. There was no significant difference for the rest or stress values of EOA (unindexed), peak gradient, and valve resistance between the 2 groups. The EOA_{proj} and indexed EOA_{proj} were significantly lower in the TS AS group. Given that the EOA_{proj} was derived from regression modeling, the estimate of error for the calculated EOA_{proj} was 0.03 ± 0.01 cm².

Variable	Non-Operated	Operated			P, Non-Op. vs Op.	P, TS vs PS AS
	(n=23)	All patients (n=23)	PS AS (n=8)	TS AS (n=15)		
Valve EOA, cm ²						
Rest	0.91 ± 0.18	0.81 ± 0.18	0.89 ± 0.18	0.76 ± 0.17	NS	NS: 0.09
DSE	1.13 ± 0.18‡	0.98 ± 0.22‡	1.08 ± 0.20‡	0.92 ± 0.22‡		
Indexed Valve EOA, cm ² /m ²						
Rest	0.52 ± 0.10	0.43 ± 0.10	0.50 ± 0.09	0.39 ± 0.08†	NS	0.003
DSE	0.64 ± 0.12‡	0.52 ± 0.11‡	0.60 ± 0.08‡	0.47 ± 0.10‡†		(0.02)
Peak Gradient, mm Hg						
Rest	31 ± 11	42 ± 13	38 ± 18	44 ± 10	NS: 0.06	NS
DSE	45 ± 17‡	66 ± 24‡	58 ± 28‡	70 ± 22‡		
Mean Gradient, mm Hg						
Rest	17 ± 5	25 ± 8	22 ± 10	27 ± 7	0.025	0.04
DSE	24 ± 8‡	37 ± 12‡*	31 ± 12‡	41 ± 11‡†	(NS)	(NS)
Valve RES, dynes.s.cm ⁻⁵						
Rest	125 ± 32	177 ± 59	148 ± 53	192 ± 58	NS: 0.08	NS: 0.07
DSE	142 ± 37‡	207 ± 66‡	175 ± 57‡	224 ± 66‡		
Stroke Work Loss, %						
Rest	12 ± 4	18 ± 5	16 ± 7	19 ± 5	0.04	0.03
DSE	16 ± 5‡	24 ± 7‡*	21 ± 5‡	26 ± 7‡†	(NS)	(NS)
EOA _{proj} , cm ²	1.14 ± 0.16	0.92 ± 0.15*	1.03 ± 0.16	0.87 ± 0.11†	<0.001 (0.006)	0.007 (0.05)
Indexed EOA _{proj} , cm ² /m ²	0.65 ± 0.14	0.49 ± 0.09*	0.58 ± 0.07	0.45 ± 0.06†	<0.001 (0.007)	<0.001 (0.006)

Table 5.4 – Doppler echocardiographic indices of stenosis severity. Mean ± SD values of Doppler echocardiographic variables measured at rest as well as the peak values obtained during DSE are shown. P values between parentheses represent the values corrected for type I error, obtained by multiplying the P value by the number (8) of variables included in this comparison. P values were indicated when <0.1. *Significant (p<0.05) difference between non-operated (Non-Op.) vs operated (Op.) groups; †Significant difference between TS AS and PS AS groups. ‡Significant difference between DSE and rest (all P values were <0.001).

5.5.2.3 Performance of Indices of Stenosis Severity to Differentiate TS AS From PS AS

Figure 5.5 displays an important overlap between TS and PS groups for the stress values of mean gradient (Figure 5.5A), EOA (Figure 5.5B), and absolute increase in EOA (Figure 5.5C) during DSE. The %CC was 74% when a stress gradient > 30 mm Hg was used as the criterion to identify TS AS and 65% when a stress EOA ≤ 1.0 cm² was used. An absolute increase in EOA < 0.3 cm² had a very low specificity (13%) to identify TS AS, with a %CC of 61%. Most importantly, there was less overlap between the 2 groups when the EOA_{proj} was used, and the %CC increased to 83% when an EOA_{proj} ≤ 1.0 cm² was used as the

criterion to identify TS AS (Figure 5.5D). This performance was further improved by indexing the EOA_{proj} to body surface area. The most discriminative threshold to separate the 2 groups was an indexed EOA_{proj} of $\leq 0.55 \text{ cm}^2/\text{m}^2$, which provided a %CC of 91% (Figure 5.5E). Importantly, the measurement of valve compliance and thus the EOA_{proj} may be unreliable when there is only a minimal or no increase in transvalvular flow during DSE. In our study the increase in flow rate obtained with DSE ranged between 14 and 178 ml/s (11% and 93% in relative terms). Three patients had <15% increase in flow rate with DSE. If these patients were excluded, %CC for indexed EOA_{proj} increased to 95% with only 1 patient misclassified (Figure 5.5F).

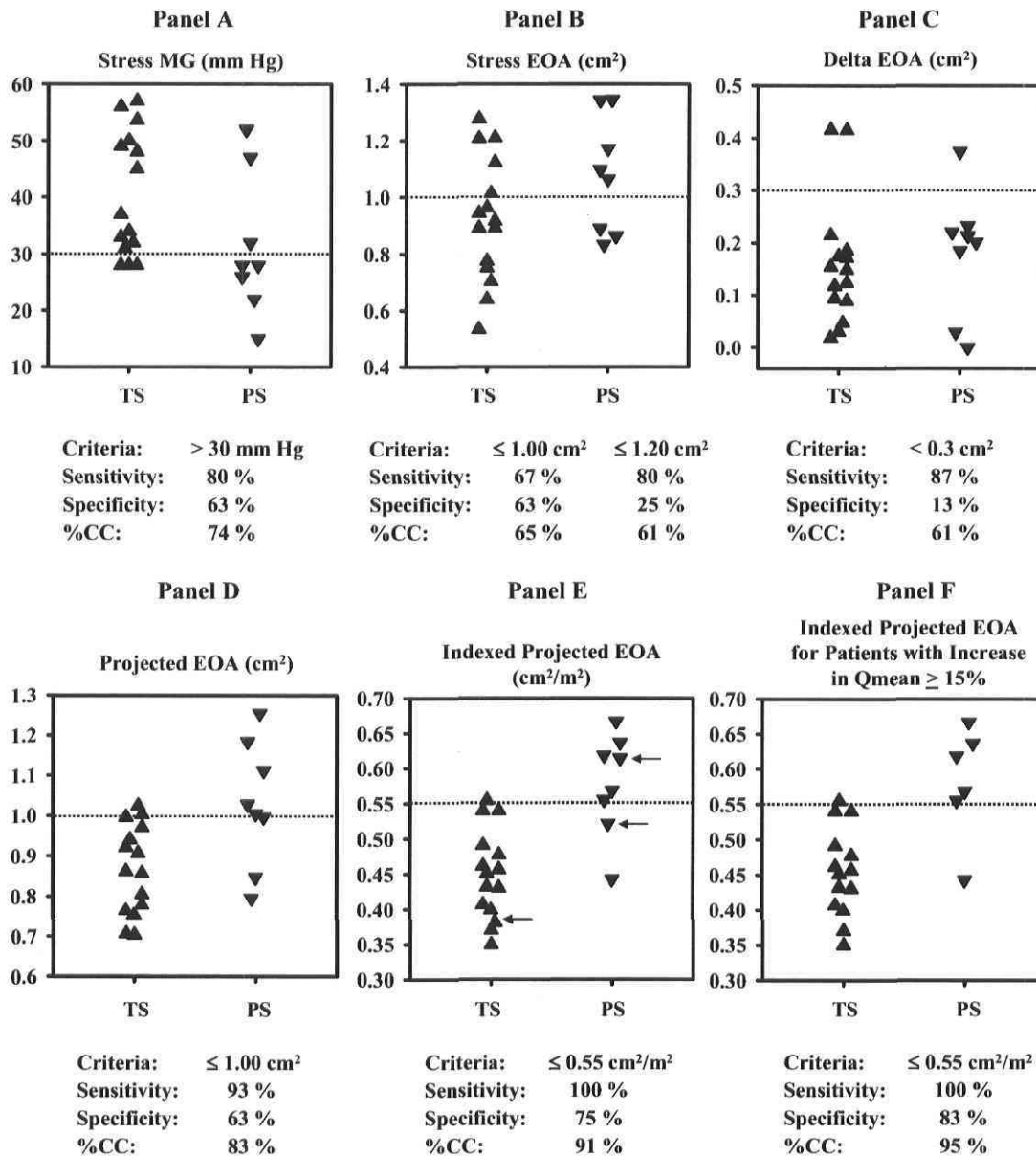


Figure 5.5 – Comparison of the performance of stress mean gradient (MG) (A), stress EOA (B), absolute increase in EOA (Δ EOA) (C), EOA_{proj} (D), indexed EOA_{proj} (E), and indexed EOA_{proj} in the subgroup of patients with a relative increase in mean flow rate (Q_{mean}) \geq 15% (F) to differentiate TS from PS stenosis in 23 operated patients with low-flow aortic stenosis. The arrows in E indicate the 3 patients who had $<$ 15% increase in Q_{mean} with dobutamine stress.

Figure 5.6 summarizes the result of the performance of the different criteria that have been used in the literature to differentiate TS from PS AS. When these criteria were used

separately or in combination, %CC ranged between 61% and 74% compared with 91% when the indexed EOA_{proj} was used.

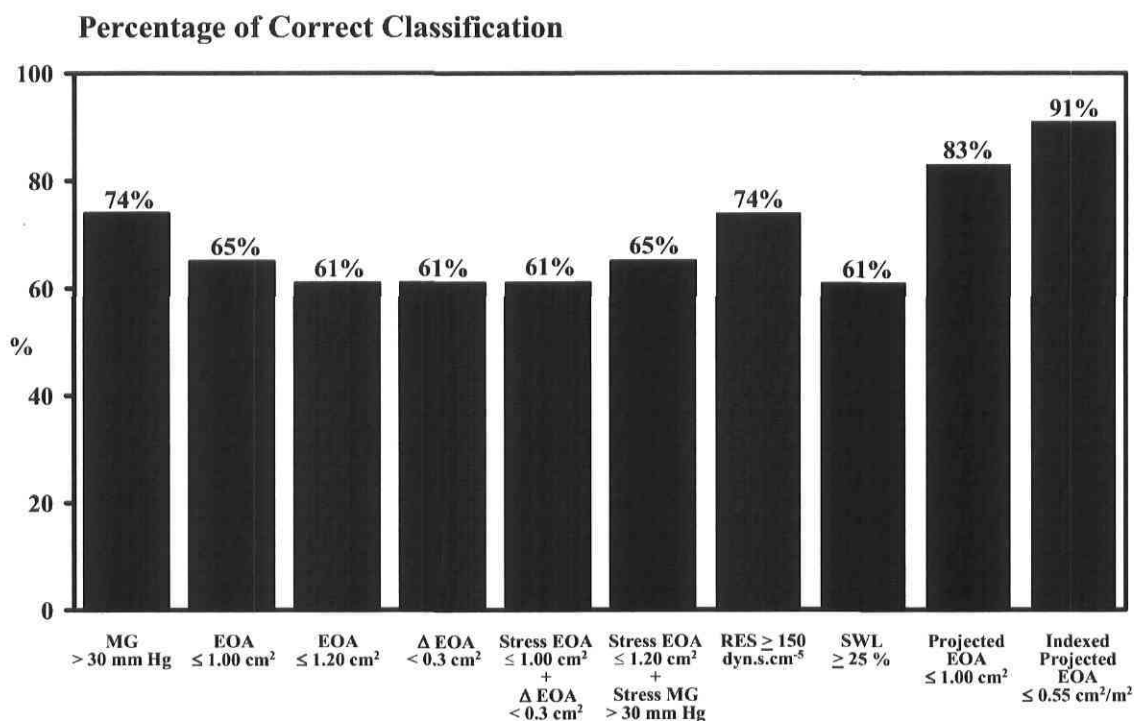


Figure 5.6 – Comparison of the %CC observed with the use of different criteria to differentiate TS from PS aortic stenosis in the 23 operated patients with low-flow AS. Abbreviations are as defined in Figure 5.4 legend.

In addition, EOA_{proj} and indexed EOA_{proj} correlated well with the leaflet stiffness score ($r = 0.62$ and $r = 0.71$, respectively). In contrast, the correlation coefficients between the standard indices of stenosis severity and the leaflet stiffness score were much lower (0.22 to 0.41). Among these indices, the best correlations were obtained with the stress values of mean gradient ($r = 0.41$), EOA ($r = 0.37$), and resistance ($r = 0.36$).

5.6 Discussion

The objective of DSE is, ideally, to normalize the cardiac output of patients with low-flow AS and reassess the indices of stenosis severity at normal-flow conditions. The values of these indices obtained during DSE are then compared with the criteria recommended in the

guidelines to determine the stenosis severity.⁹⁵ However, as illustrated by the results of the present study, this approach is limited because many patients do not reach the normal range of resting flow rate under DSE, whereas others exhibit flow levels that exceed normal values at rest and are more similar to those observed during exercise. To this effect, it should be emphasized that peak transvalvular flow rate achieved during DSE in this study varied dramatically from 138 mL/s, which is below the normal resting flow rate, to 445 mL/s, which is comparable to the flow rate during strenuous exercise. This variability of flow response to DSE may be due to multiple factors including the degree of impairment of LV contractile reserve, the chronotropic response to DSE, the use of medication (ie, β -blocker therapy), and the AS severity itself.^{295;381} Moreover, in a significant proportion of patients in this study (30%), the DSE had to be stopped before the maximal dose was reached because of the occurrence of symptoms, arrhythmias, or hemodynamic abnormalities, thus limiting the increase in flow rate achieved during the test.

5.6.1 Usefulness of EOA_{proj} to Assess Stenosis Severity

The main limitation of the indices used in previous studies^{210;219;296;329} to discriminate TS from PS AS is that they are all dependent on the magnitude of flow increase achieved during DSE, which is highly variable between patients. Thus, stenotic indices may be measured at flow conditions that differ dramatically from one patient to another. The major finding of the present study is to propose a new stenotic index that is much less influenced by flow, thus providing a comparison between patients and a valuable and accurate index for interpreting the DSE results within the framework of the American College of Cardiology/American Heart Association guidelines.⁹⁵

Accordingly, both the *in vitro* and *in vivo* results of the present study clearly show that the EOA_{proj} is superior to other conventional indices of stenosis severity to differentiate TS from PS AS. In addition, the performance of this parameter is also further improved by indexing to the patient's body surface area. This finding is consistent with the results of previous studies that emphasize the importance of indexing EOA for body surface area to take into account the cardiac output requirements of the patient under normal resting

conditions and to better predict the impact of the stenosis on LV afterload and clinical outcomes.^{172;382;383} In the present study an indexed $EOA_{proj} \leq 0.55 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ was found to be the best criterion to discriminate TS AS from PS AS. In our study all patients confirmed as having TS AS at the time of surgery were classified correctly with the use of the indexed EOA_{proj} (sensitivity of 100%), whereas 2 patients considered to have PS AS on the basis of the surgical findings were also classified as having TS AS (specificity 75%). Importantly, 1 of these 2 misclassified patients had only an 11% increase in flow rate during DSE, which may have precluded a reliable estimation of the valve compliance and thus of the EOA_{proj} .

In contrast, stress EOA had a markedly lower performance than EOA_{proj} and indexed EOA_{proj} in differentiating TS and PS AS both *in vitro* and *in vivo*. On the one hand, patients with low-flow AS often do not reach the normal range of resting flow rate under DSE, and, as a consequence, the stress EOA may remain $<1.0 \text{ cm}^2$, although the valve is only mildly or moderately stenotic. This misclassification of stenosis severity may lead to the decision to operate on a patient with only a mild/moderate AS. On the other hand, the flow rate may exceed the normal resting values in some patients, and this may lead to the erroneous conclusion that the stenosis is not severe and that surgery is not indicated. As a consequence, a patient with TS AS may be treated conservatively with an expected adverse impact on clinical outcome. Moreover, the combination of the stress EOA with stress gradient or absolute increase in EOA did not improve the ability to differentiate TS and PS AS. When analyzed collectively, our data therefore suggest that only EOA_{proj} and indexed EOA_{proj} would have provided a more precise surgical indication.

We selected a standardized value of flow rate of 250 mL/s on the basis of data reported in previous studies of patients with AS and normal LV function to calculate the EOA_{proj} .^{379;380} However, the value of flow rate selected to do this projection was not critical as long as the same value was used for all patients. If we had used another value of flow rate (eg, 240 or 230 mL/s instead of 250 mL/s) to calculate the EOA_{proj} , the best discriminative threshold values to separate TS and PS AS would have been different, but the %CC would have remained the same.

5.6.2 Definition and Prevalence of PS AS

The prevalence of PS AS (35%) observed in our study may appear higher than that reported in previous studies.^{219;329} However, the prevalence is dependent on the definition used. In our study we used the surgeon's assessment of the valve at the time of operation, whereas previous studies have classified patients on the basis of indices measured by Doppler echocardiography or cardiac catheterization before operation. Using the criteria proposed by Monin *et al.*²¹⁹ (stress EOA $\leq 1.00 \text{ cm}^2$ and absolute increase in EOA $< 0.3 \text{ cm}^2$), we would classify 3 of 23 patients (13%) as having PS AS, similar to the 5% of patients classified as PS AS in their series. Similarly, our prevalence of PS AS would be 13% (3/23) with the use of the criteria proposed by Nishimura *et al.*³²⁹ (stress EOA $\leq 1.20 \text{ cm}^2$ and stress mean gradient $> 30 \text{ mm Hg}$), comparable to the 24% prevalence observed in their series. It is possible that the prevalence of PS AS may have been underestimated in previous studies because the definition of PS AS has been based on conventional Doppler echo indices, which demonstrated a relatively low performance to differentiate PS from TS AS in both our *in vitro* and *in vivo* studies. In contrast, the results of the present study demonstrate that an indexed $\text{EOA}_{\text{proj}} > 0.55 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ or $\text{EOA}_{\text{proj}} > 1.0 \text{ cm}^2$ can be used with a high level of confidence to identify PS AS. It should nonetheless be acknowledged that EOA_{proj} may also underestimate the prevalence of PS AS, given that 3 patients considered to have PS AS on the basis of surgical findings were classified as having TS AS on the basis of $\text{EOA}_{\text{proj}} \leq 1.0 \text{ cm}^2$ and 2 patients were misclassified on the basis of an indexed $\text{EOA}_{\text{proj}} \leq 0.55 \text{ cm}^2/\text{m}^2$.

5.6.3 Management of Patients With PS AS

The optimal management of the patients identified as having PS AS is unclear. An EOA_{proj} between 1.0 and 1.5 cm^2 is theoretically an indicator of a moderately stenotic valve. However, this EOA_{proj} may not impart an absolute contra-indication to AVR or mandate a conservative approach in patients with low-flow AS. It is well known that the failing ventricle is extremely sensitive to any increase in afterload. In this regard, moderate patient-prosthesis mismatch, equivalent to moderate AS in terms of LV hemodynamic burden, has no significant impact on short-term postoperative mortality in patients with

preserved LV systolic function but a major impact on mortality in patients with poor ventricular function.³⁸³ Similarly, moderate AS may be well tolerated by a ventricle with normal systolic function but be poorly tolerated in the setting of a failing ventricle. In the study of Monin *et al.*,²¹⁹ there was a 50% mortality within 2 years in the 6 patients considered to have PS and managed conservatively. Nishimura *et al.*³²⁹ also reported a 63% short-term mortality in 11 patients with PS AS managed medically. It is possible that relief of valvular obstruction, even if only moderate by conventional criteria, may have beneficial effects on morbidity and mortality in these patients. Further study in a larger population of PS AS patients with longer follow-up is warranted to determine the optimal management of these patients and evaluate whether the same surgical criteria should be used in patients with LV dysfunction as used in patients with normal LV function.

5.6.4 Study Limitations

The main limitation of the *in vivo* study is the reference method used to confirm the severity of the valve stenosis. It may be difficult for the surgeon to accurately assess the hemodynamic severity, especially in borderline cases of moderate/severe stenosis. Although an effort was made to standardize the methodology among the different surgeons involved in the study, one cannot exclude that some valves may have been misclassified. Unfortunately, there is no alternative reference method available to determine the “actual” stenosis severity *in vivo*. The determination of stenosis severity by catheterization or by more sophisticated technologies, such as magnetic resonance imaging, would have faced the same limitations as Doppler echocardiography, which are that all indices of stenosis severity, including valve EOA, transvalvular gradient, valve resistance, and LV stroke work loss, vary with flow rate^{304;379;384} and that there is variability in the resting and stress transvalvular flow rates among patients with low-flow AS. Significant differences in the average leaflet stiffness score and leaflet calcification score was observed between the TS and PS AS groups and provides supporting evidence for the surgeon’s assessment of the severity of the valve stenosis. More importantly, it was possible to determine the actual severity of the stenosis in the *in vitro* study, and the results were consistent with those of the *in vivo* study. The consistency between the *in*

vitro and *in vivo* results confirms the superiority of the EOA_{proj} to differentiate TS from PS AS. Moreover, it should be emphasized that the surgeons were unaware of the EOA_{proj} at the time of surgery and their surgical assessment. The surgical diagnosis of the stenosis severity was formulated independent of EOA_{proj} , and the excellent agreement between the 2 gives further evidence to the robustness of this proposed index as a measure of the “actual” AS severity. These compelling data provide a strong impetus for a future “interventional” study to confirm the usefulness of the projected EOA for the therapeutic management of patients with low-flow AS.

The EOA-flow relationship was linear in our patients, and therefore EOA_{proj} was determined with the use of a linear regression equation (see Equation 3). Previous studies have demonstrated a linear relationship between EOA and flow, supporting the approach used in the present study.^{304;385;386} However, it may be difficult or impossible to obtain a reliable estimate of valve compliance and thus the EOA_{proj} in patients having minimal or no increase in transvalvular flow rate during DSE. In this situation, it may not be possible to determine the stenosis severity. This potential limitation also applies to currently used stenotic indices. However, this phenomenon appears to occur in only a small minority of patients because only 13 % of patients (3/23) had an increase in transvalvular flow rate <15% during DSE.

5.6.5 Conclusion

The EOA_{proj} can correct for important inter-individual variability in the flow response to DSE and thus allow an assessment of AS severity under similar flow conditions. This new index has the potential to improve the diagnostic accuracy of DSE to distinguish TS from PS AS in patients with low-flow, low-gradient AS.

5.6.6 Acknowledgments

This work was supported by grants from the Canadian Institutes of Health Research (MOP 57745), Ottawa, Ontario, Canada. Dr Pibarot is the holder of the Canada Research Chair in Valvular Heart Diseases, Canadian Institutes of Health Research. C. Blais is the recipient of a PhD student scholarship from Canadian Institutes of Health Research & Heart and Stroke Foundation of Canada. We thank Jocelyn Beauchemin, RT, Michelle Dubois, RN, Philipp Eickhoff, MD, Martin Gaudreau, MS, Linda Garrard, Zeineb Hachicha, MD, Dominique Labrèche, PhD, Isabelle Laforest, MS, Kym MacAulay, RN, Karen M. Hay, RDCS, for their technical assistance.

5.6.7 Conflict of interest disclosures

None.

Chapitre 6

Article 3

Impact of Valve Prosthesis-Patient Mismatch on Short-Term Mortality After Aortic Valve Replacement

Claudia Blais, BSc; Jean G. Dumesnil, MD; Richard Baillot, MD; Serge Simard, MS;
Daniel Doyle, MD; Philippe Pibarot, DVM, PhD.

Quebec Heart Institute/Laval Hospital, Laval University, Sainte-Foy, Quebec, Canada.

Circulation 2003; 108: 983-988

6.1 Résumé

Contexte: La prothèse utilisée pour le remplacement valvulaire aortique (RVA) peut être trop petite en relation avec la surface corporelle, ce qui cause la disproportion patient-prothèse (DPP) et des gradients transvalvulaires anormalement élevés. Cette étude examine s'il y a une relation entre la DPP et la mortalité opératoire après l'opération.

Méthodes et Résultats: L'aire valvulaire effective indexée a été utilisée pour définir la DPP comme non significative si $>0,85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$, modérée si $> 0,65$ et $\leq 0,85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ et sévère si $\leq 0,65 \text{ cm}^2/\text{m}^2$, et elle était corrélée avec la mortalité à 30 jours chez 1266 patients ayant subi un RVA. Selon l'analyse multivariée, les principaux facteurs associés de façon indépendante à la mortalité opératoire étaient : une fraction d'éjection (FÉ) ventriculaire gauche $<40\%$ ($p = 0,007$), l'endocardite infectieuse ($p = 0,002$), une chirurgie très urgente ou de sauvetage ($p = 0,002$), un temps de circulation extra-corporelle >120 minutes ($p = 0,001$), et la DPP ($p = 0,003$). Le risque de mortalité opératoire était augmenté de 11,4 fois (95% intervalle de confiance, 4,4-29,5) chez les patients avec DPP sévère et pour chaque catégorie de DPP, la mortalité était plus importante chez les patients ayant une FÉ $<40\%$ par rapport à $\geq 40\%$.

Conclusion: La DPP est un facteur prédictif indépendant de la mortalité opératoire et son impact est relié au degré de sévérité et au statut de la fonction ventriculaire gauche.

6.2 Abstract

Background: The prosthesis used for aortic valve replacement (AVR) can be too small in relation to body size, thus causing valve prosthesis-patient mismatch (PPM) and abnormally high transvalvular pressure gradients. This study examined if there is a relation between PPM and short-term mortality after operation.

Methods and Results: The indexed valve effective orifice area (EOA) was estimated for each type and size of prosthesis being implanted in 1266 consecutive patients and used to define PPM as not clinically significant if $>0.85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$, as moderate if $>0.65 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ and $\leq 0.85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$, and as severe if $\leq 0.65 \text{ cm}^2/\text{m}^2$; it was correlated with 30-day mortality and compared with other relevant variables. Moderate or severe PPM was present in 38% of patients. Thirty-day mortality was 4.6% (58/1266 patients) and the strongest independent predictors in multivariate analysis were left ventricular ejection fraction $<40\%$ ($p = 0.007$), infectious endocarditis ($p = 0.002$), emergent/salvage operation ($p = 0.002$), cardiopulmonary bypass time $>120 \text{ min}$ ($p = 0.001$), and PPM ($p = 0.003$). Relative risk of mortality was increased 2.1-fold (95% confidence interval: 1.2-3.7) in patients with moderate PPM and 11.4-fold (4.4-29.5) in those with severe PPM. Moreover, risk of mortality for every category of PPM was higher in patients with a left ventricular ejection fraction $<40\%$ as compared to $\geq 40\%$ (non significant PPM, 2.7 versus 1.0; moderate PPM, 7.1 versus 1.8; severe PPM, 77.1 versus 11.3).

Conclusion: PPM is a strong and independent predictor of short-term mortality among patients undergoing AVR, and its impact is related both to its degree of severity and the status of left ventricular function. In contrast to other risk factors, moderate-severe PPM can be largely avoided with the use of a prospective strategy at the time of operation.

Key words: Aortic valve, Heart valve prostheses, Mortality, Hemodynamics.

6.3 Introduction

Valve prosthesis-patient mismatch (PPM) was first defined by Rahimtoola¹⁷⁰ as being present when the effective orifice area (EOA) of the prosthesis being implanted is less than that of the normal human valve. Based on this definition, most patients undergoing aortic valve replacement (AVR) thus have at least mild PPM. Moreover, previous studies^{168-170;172} have reported that more than mild PPM, defined as an indexed EOA $<0.85\text{cm}^2/\text{m}^2$, may be quite prevalent (19-70%), and that it is associated with less symptomatic improvement, worse hemodynamics at rest and during exercise, less regression of left ventricular hypertrophy, and more cardiac events after operation.^{172;176;182} However, the impact of PPM on survival remains controversial and largely unexplored.^{173;175-177;186;187} In particular, the relation between PPM and short-term mortality remains to be determined and it could theoretically be important given that the left ventricle is more vulnerable at that time and that it could thus be more sensitive to the increased hemodynamic burden imposed by PPM.

6.4 Methods

6.4.1 Patient Population

Baseline risk factors and subsequent short-term mortality were analyzed in 1266 consecutive patients undergoing AVR with a prosthetic heart valve at the Quebec Heart Institute between January 1992 and December 2001. Clinical, angiographic, echocardiographic, operative, and outcome data were prospectively collected in a computerized database. Left ventricular ejection fraction was determined within 3 months before operation by either echocardiography and/or angiography in 92.4% (1170/1266) of patients. The prosthetic valves implanted are presented in Table 6.1. Forty five percent (45.3%) of patients underwent concomitant coronary artery bypass graft surgery.

	Nb. of Patients, * %	Prosthetic Valve Size, mm						Reference
		19	21	23	25	27	29	
Stented bioprosthetic valves								
Medtronic Intact	129 (10.2)	0.85	1.02	1.27	1.40	1.66	2.04	168
Medtronic Mosaic	390 (30.8)	1.20	1.22	1.38	1.65	1.80	2.00	144
Hancock II	53 (4.2)	...	1.18	1.33	1.46	1.55	1.60	172
Carpentier-Edwards Perimount	59 (4.7)	1.10	1.30	1.50	1.80	1.80	...	172
St. Jude Medical X-cell	21 (1.7)
Stentless bioprosthetic valves								
Medtronic freestyle	368 (29.1)	1.15	1.35	1.48	2.00	2.32	...	172
St. Jude Medical Toronto SPV	60 (4.7)	...	1.30	1.50	1.70	2.00	2.50	172
Mechanical valves								
St. Jude Medical Standard	151 (11.9)	1.04	1.38	1.52	2.08	2.65	3.23	172
St. Jude Medical Regent	13 (1.0)	1.50	2.00	2.40	2.50	3.60	4.80	202
MCRI On-X	18 (1.4)	1.50	1.70	2.00	2.40	3.20	3.20	203
Carbomedics	3 (0.2)	1.00	1.54	1.63	1.98	2.41	2.63	172
Björk Shiley CC	1 (0.1)

Effective orifice area is expressed as mean values available in the literature.
*Nb. of patients with the prosthesis in the present study.

Table 6.1 – Normal Reference Values of Effective Orifice Areas for the Prosthetic Valves.

The indexed EOA for each prosthesis was derived from reference normal values of EOA (Table 6.1) divided by the patient's body surface area, as previously described and validated.^{172;192} PPM was defined as not clinically significant (i.e. mild or no PPM) if the indexed EOA was $>0.85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$, as moderate if it was $>0.65 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ and $\leq 0.85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$, and as severe if it was $\leq 0.65 \text{ cm}^2/\text{m}^2$.¹⁷¹⁻¹⁷³

Short-term mortality was defined as death from any cause within 30 days after operation if the patient was discharged from hospital or within any interval if the patient was not discharged.^{367;387} Baseline preoperative and operative variables used in this analysis and tested for association with mortality were defined according to the guidelines of the Society of Thoracic Surgeons.³⁸⁸

6.4.2 Statistical Analysis

Differences between groups for baseline variables were tested for statistical significance by t, Chi^2 , or Fischer Exact tests as appropriate. A stepwise logistic regression analysis was used to identify the independent predictors of mortality.

6.5 Results

6.5.1 Preoperative and Operative Data

Based on the aforementioned definitions, 36% had moderate PPM and 2% severe PPM. Compared to patients with non significant PPM, patients with moderate or severe PPM were older and had higher prevalence of female gender, coronary artery disease, hypertension, diabetes, small prosthesis (size ≤ 21 mm), concomitant coronary artery bypass graft, and emergent/salvage operation (Table 6.2).

Variable	Non Significant PPM (n=769)	Moderate PPM (n=447)	Severe PPM (n=27)
Preoperative data			
Age, y	69±9 [†]	71±8 [*]	69±7
Female	267 (34.7) ^{††}	217 (48.5) ^{*†}	19 (70.4) ^{*†}
Body surface area, m ²	1.74±0.20 ^{††}	1.79±0.17 [*]	1.84±0.20 [*]
NYHA functional class \geq III	530 (68.9)	331 (74.0)	19 (70.4)
Coronary artery disease	361 (46.9) ^{††}	239 (53.5) [*]	20 (74.1) [*]
Hypertension	392 (51.0) ^{††}	263 (58.8) [*]	21 (77.8) [*]
Diabetes	157 (20.4) ^{††}	122 (27.3) [*]	11 (40.7) [*]
Renal failure	102 (13.3) [†]	87 (19.5) [*]	6 (22.2)
Chronic lung disease	193 (25.1)	106 (23.7)	4 (14.8)
Predominant aortic stenosis	702 (91.3) [†]	425 (95.1) [*]	26 (96.3)
LV ejection fraction, %	60±15	59±15	60±15
LV ejection fraction < 40%	75/708 (10.6)	45/417 (10.8)	3/25 (12.0)
Operative data			
Emergent/salvage operation	7 (0.9) [‡]	11 (2.5)	2 (7.4) [*]
Cardiopulmonary bypass time, min	115±37	115±38	138±66
Prosthesis size ≤ 21 mm	73 (9.5) ^{††}	139 (31.1) ^{*†}	21 (77.8) ^{*†}
Concomitant CABG	328 (42.7) [‡]	216 (48.3)	18 (66.7) [*]
Short-term mortality	23 (3.0) ^{††}	27 (6.0) ^{*†}	7 (25.9) ^{*†}

Data are Nb. of patients (%) or mean \pm SD values. LV indicates left ventricular; NYHA, New York Heart Association.
^{*}Significant (P<0.05) difference vs non significant PPM.
[†]Significant difference vs moderate PPM.
[‡]Significant difference vs severe PPM.

Table 6.2 – Preoperative and Operative Data.

The overall short-term mortality in the cohort was 4.6% (58/1266 patients). Mortality rate was 3.0% in the group with non significant PPM, 6.0% in the group with moderate PPM and 25.9% in the group with severe PPM.

6.5.2 Predictors of Mortality

Nineteen (19) patients died during or within 24 hours after operation, 33 patients died between 1 and 30 days and 6 patients died between 31 and 132 days. The baseline variables associated with short-term mortality in univariate analysis are presented in Table 6.3. The independent risk factors for mortality in multivariate analysis were: emergent/salvage operation ($p = 0.001$), cardiopulmonary bypass time >120 min ($p = 0.001$), active infectious endocarditis ($p = 0.002$), moderate-severe PPM ($p = 0.003$), preoperative left ventricular ejection fraction $<40\%$ ($p = 0.007$), and chronic lung disease (0.03) (Table 6.3).

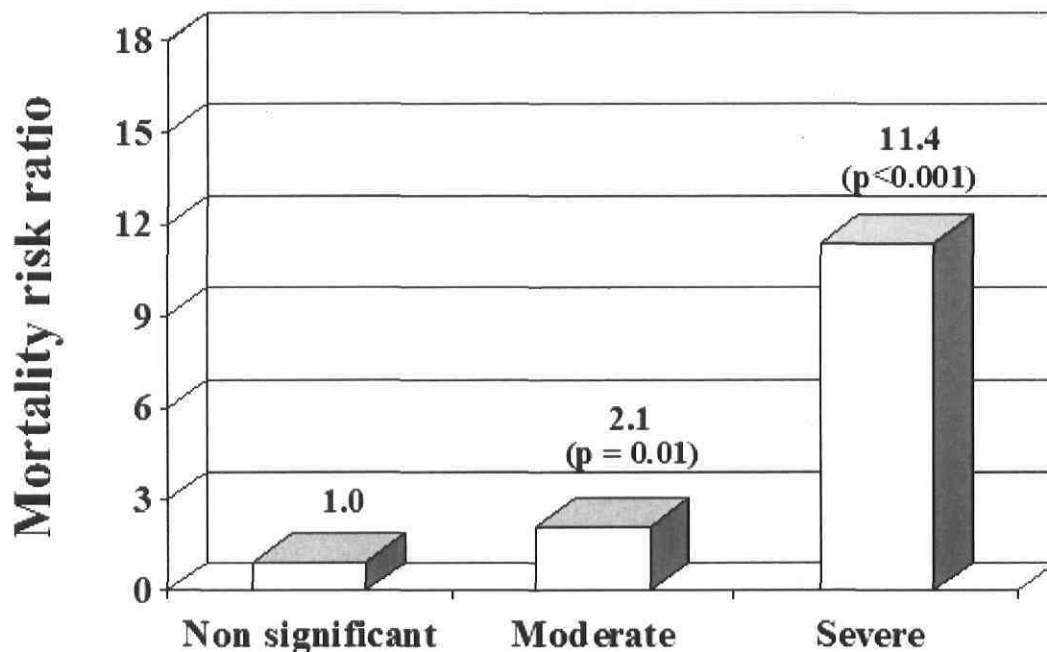
Variable	Nb. of Patients With Variable (%)	Univariate Analysis		Multivariate Analysis	
		<i>P</i>	Risk Ratio (95% CI)	<i>P</i>	Risk Ratio (95% CI)
Preoperative variables					
Age, y	1266 (100)	0.01	1.04 (1.01-1.07)
NYHA functional class IV	140 (11.1)	<0.0001	3.7 (2.0-6.6)
Diabetes	293 (23.1)	0.04	1.8 (1.03-3.2)
Previous myocardial infarction	305 (24.1)	0.01	2.0 (1.2-3.5)
Unstable angina	43 (3.4)	0.03	2.9 (1.1-7.7)
Renal failure	198 (15.6)	0.001	2.6 (1.4-4.6)
Chronic lung disease	306 (24.2)	0.01	2.0 (1.2-3.4)	0.03	1.9 (1.06-3.6)
Ventricular arrhythmias	154 (12.2)	0.04	2.0 (1.01-3.8)
Infectious endocarditis	12 (0.9)	0.0007	7.3 (1.9-27.6)	0.002	9.2 (2.3-36.9)
LV ejection fraction $<40\%$	125 (10.7)	<0.0001	3.3 (1.7-6.2)	0.007	2.6 (1.3-5.2)
Operative variables					
Emergent/salvage operation	21 (1.7)	<0.0001	9.2 (3.4-24.6)	0.001	5.8 (1.9-17.7)
Cardiopul. bypass time >120 min	479 (37.8)	<0.0001	2.8 (1.6-4.9)	0.001	2.7 (1.5-5.0)
Prosthetic valve size ≤ 21 mm	241 (19.0)	0.04	1.8 (1.01-3.3)
Moderate-severe PPM	474 (38.1)	<0.0001	2.5 (1.5-4.3)	0.003	2.4 (1.4-4.4)
Concomitant surgery of the aorta	37 (2.9)	0.02	3.5 (1.3-9.3)

Only the variables that are significantly associated with mortality in univariate analysis are shown in this table.

Table 6.3 – Predictors of Short-Term Mortality in Univariate and Multivariate Analysis for the Whole Cohort ($n = 1266$).

6.5.3 Impact of Mismatch Severity on Mortality

The risk of mortality was increased 2.1-fold (95% CI: 1.2-3.7) in patients with moderate PPM and 11.4-fold (95% CI: 4.4-29.5) in those with severe PPM as compared to patients with non significant PPM (Figure 6.1).



Valve prosthesis-patient mismatch

Figure 6.1 – Relative risk ratio for short-term mortality according to the presence and severity of valve prosthesis-patient mismatch. Numbers above the bars indicate the relative risk ratio for mortality compared with the group with non significant mismatch.

In multivariate analysis, these risk ratios were 2.0 (95% CI: 1.1-3.7) for moderate PPM and 12.6 (95% CI: 4.3-37.0) for severe PPM. In the subgroup of patients with moderate-severe PPM, the independent predictors of mortality in multivariate analysis were cardiopulmonary bypass time >120 min ($p = 0.002$), preoperative left ventricular ejection fraction <40% ($p = 0.006$), and severe PPM ($p = 0.0003$) (Table 6.4).

Variable	Univariate Analysis		Multivariate Analysis	
	<i>P</i>	Risk ratio (95% CI)	<i>P</i>	Risk ratio (95% CI)
Preoperative variables				
Previous myocardial infarction	0.03	2.2 (1.1-4.5)
Ventricular arrhythmias	0.02	2.7 (1.2-6.0)
LV ejection fraction <40%	0.002	3.7 (1.6-8.6)	0.006	3.7 (1.5-9.4)
Operative variables				
Emergent/Salvage operation	0.005	5.8 (1.7-19.6)	0.047	4.5 (1.01-20.2)
Cardiopul. bypass time >120 min	0.0003	3.9 (1.8-8.1)	0.002	3.9 (1.6-9.3)
Severe PPM*	0.0004	5.5 (2.2-14.0)	0.0003	7.2 (2.5-20.9)

* The risk ratio represents the relative mortality risk of severe PPM vs moderate PPM.

Table 6.4 – Predictors of Short-Term Mortality in Univariate and Multivariate Analysis for the Subgroup of Patients With Moderate-Severe PPM (n = 474).

Moreover, for every category of PPM, the risk of mortality was greater in patients with a preoperative left ventricular ejection fraction <40% as opposed to $\geq 40\%$ (Figure 6.2).

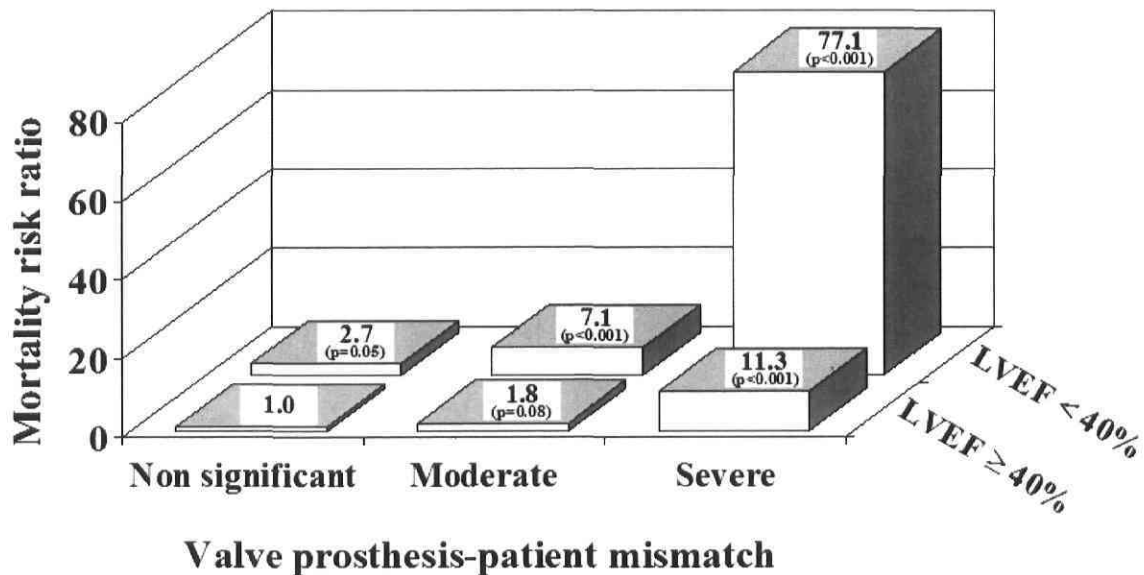


Figure 6.2 – Relative risk ratio for short-term mortality according to valve prosthesis-patient mismatch and preoperative LV ejection fraction. Numbers above the bars indicate the relative risk ratio for mortality compared with the group with non significant mismatch and normal LV ejection fraction.

Table 6.5 shows the cause of death in relation to the severity of PPM. It should be noted that all patients with severe PPM died from cardiac cause (5 from low cardiac output syndrome and 2 from perioperative myocardial infarction).

Cause	Valve Prosthesis-Patient Mismatch			
	Non Significant PPM (n=23)	Moderate PPM (n=27)	Severe PPM (n=7)	Unknown (n=1)
Cardiac	16 (69.6)	16 (59.3)	7 (100.0)	1 (100.0)
Infection	2 (8.7)	3 (11.1)
Neurologic	3 (13.0)	2 (7.4)
Pulmonary	-	2 (7.4)
Renal	1 (4.3)
Multi-organ failure	...	3 (11.1)
Other	1 (4.3)	1 (3.7)

Data are Nb. of patients (%).

Table 6.5 – Cause of 58 Short-Term Deaths in Relation to Valve Prosthesis-Patient Mismatch.

6.6 Discussion

The major finding of this study is that PPM is an important and independent risk factor for short-term mortality in patients undergoing AVR. Indeed, the risk of mortality was increased ten-fold in patients with severe PPM as opposed to non significant PPM. Moreover, PPM is particularly deleterious in patients with left ventricular dysfunction (Figure 6.2). The practical implications of these findings are important given that moderate-severe PPM is not a rare occurrence with a prevalence between 19 and 70% being reported in the literature.^{172;192} Furthermore, as opposed to other predictors of short-term mortality, moderate-severe PPM can be largely avoided with the use of a proper preventive strategy at the time of operation.^{172;192;205}

6.6.1 Independent Predictors of Short-Term Mortality

Previous studies have identified several independent predictors of short-term mortality related to AVR,^{216;364-368} and most of them were also found to be present in this study (Table 6.3): emergent/salvage operation, cardiopulmonary bypass time, infectious endocarditis, poor left ventricular ejection fraction, and chronic lung disease. Other factors, also previously reported as independent predictors of mortality but not found to be predictors in the present study were: age, female gender, advanced New York Heart Association functional class, diabetes, hypertension, renal failure, coronary artery disease, recent myocardial infarction, left ventricular hypertrophy, and smaller prosthetic valve. However, the influence of PPM was not analyzed in these studies and it would appear evident that most previously identified risk factors were hardly preventable or modifiable. Hence, although this information could be used to evaluate operative risk, it could not contribute to the development of a prospective strategy which would reduce mortality risk related to AVR.

6.6.2 Mismatch as a Predictor of Short-Term Mortality

To our knowledge, there has been only one other study which has attempted to quantify the influence of PPM on short-term mortality. In a cohort of 2154 patients who underwent AVR, Rao *et al.*¹⁷⁵ found that 30-day mortality was significantly higher (7.9% vs. 4.6%, $p = 0.03$) in patients with evidence of moderate-severe PPM. In multivariate analysis, PPM was an independent predictor only of long-term valve-related mortality but not short-term mortality. However in the latter study, no distinction was made between patients with and without left ventricular dysfunction and *in vitro* rather than *in vivo* values were used to calculate the indexed EOA resulting in potentially higher values for indexed EOA.^{168;172}

The indexed valve EOA was also used by Milano *et al.*¹⁷⁶ to analyze the influence of PPM in patients undergoing AVR. As in a previous study from our laboratory,¹⁷³ these authors identified severe PPM as an independent predictor of late cardiac events but not of late mortality. However, short-term mortality was not analyzed nor was left ventricular function taken into account. Nonetheless, when considered collectively, these previous studies^{173;175-177} might indirectly suggest that the greatest impact of PPM with regards to survival is in

the early postoperative period when the left ventricle is most vulnerable. Our results also suggest that there could be a natural selection process at that time of operation during which many patients at risk do not survive beyond the early postoperative period, which in turn could explain the relatively better prognosis of moderate-severe PPM beyond that critical period.

Other studies have also purported to analyze the influence of moderate-severe PPM on mortality following AVR^{186;187} and they could not identify any major influence. It should however be emphasized that in these studies, PPM was defined on the basis of the indexed internal geometric area calculated from the anatomically measured internal diameter of the prosthesis divided by the patient's body surface area. However, physiological studies have repeatedly shown that the latter parameter cannot be related to transvalvular pressure gradients and/or left ventricular workload and that it overestimates EOA in varying proportions depending on prosthesis type and geometry.¹⁹² Hence, it would appear that the conclusion that PPM is not related to mortality based on measurements of the internal geometric area or labelled valve size is not valid since it has been shown that neither parameter can be used to identify patients who have a high postoperative gradient on the basis of PPM.^{172;192} In this context, the present study is the first to examine the impact of PPM on short-term mortality based on the only parameter yet demonstrated as being valid to identify PPM i.e. the indexed EOA.^{168;169;172;192}

Our results suggest that not only severe PPM but also moderate PPM are independent predictors of short-term mortality. Although the mortality risk ratio of moderate PPM (2.0) is lower than that of severe PPM (12.6), infectious endocarditis (9.2), emergent/salvage operation (5.8), and LV ejection fraction <40% (2.6), it should also be emphasized that its prevalence (36.0%) is much higher than that of these factors (2.2%, 0.9%, 1.7%, and 10.7%, respectively). Hence, according to these results, the total number of deaths related to moderate PPM would be higher than that related to other factors having high risk ratio but low prevalence.

6.6.3 Impact of Mismatch in Patients With Poor Left Ventricular Function

It is striking to note the dramatic increase in mortality risk due to the combination of poor left ventricular function and moderate-severe PPM (Figure 6.2). This result is indirectly consistent with the study of Connolly *et al.*²¹⁶ that reported a markedly higher mortality (47 vs. 15%, $p = 0.03$) in patients with aortic stenosis and poor left ventricular ejection fraction ($\leq 35\%$) receiving a small (≤ 21 mm) prosthesis as compared to a larger prosthesis. Although this study was not a direct analysis of PPM based on the indexed EOA, it nonetheless underlines the concept that a diseased ventricle is much more sensitive to an increase in afterload than a normal ventricle. The present study further characterizes this phenomenon by establishing a more quantitative relation between the extent of PPM as defined by the indexed EOA and survival rates. From this relation, we would like to propose a refinement of preventive strategies that would go beyond the simplistic paradigm which states that a prosthesis as large as possible should be used.

6.6.4 Clinical Implications: A Preventive Strategy

Contrary to other risk factors for short-term mortality, moderate-severe PPM can be largely prevented by implementing a simple three-step previously validated prospective strategy as follows :^{172;192} **Step 1-** Calculate patient's body surface area from patient's weight and height, **Step 2-** Multiply body surface area by $0.85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$, the result being the minimal EOA that the prosthesis to be implanted should have in order to avoid moderate-severe PPM; for instance, if patient's body surface area is 1.60 m^2 , then $1.60 \times 0.85 = 1.36 \text{ cm}^2 =$ minimal EOA to avoid moderate-severe PPM, **Step 3-** Verify if the reference EOA (see Table 6.1) for the model and size of prosthesis selected by the surgeon is equal or greater than the result of step 2 (i.e. $>1.36 \text{ cm}^2$ in the example chosen); if not, there is a risk of moderate-severe PPM and the surgeon should either attempt to implant another type of prosthesis with a larger effective orifice area (e.g. stentless prosthesis, homograft, mechanical prosthesis) or alternatively, perform an aortic root enlargement to accommodate a larger valve of the same type.

Such a strategy was recently utilized by Castro *et al.*²⁰⁵ who systematically performed an aortic root enlargement in 114 of 657 consecutive patients undergoing AVR and in whom the prosthesis initially selected did not meet the minimum requirement of $0.85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ given by step 2. As a result, incidence of moderate-severe PPM in their population was only 2.5% instead of the 17% that would have occurred had this prospective strategy not been utilized. Moreover, operative mortality was not increased as a result of the aortic root enlargement (overall mortality = 3.6%). Nonetheless, in considering the different options, it is important to evaluate the potential benefits of avoiding moderate-severe PPM vis-à-vis the drawbacks of using alternative techniques. In particular, as the results of the present study suggest, a prolongation of the cardiopulmonary bypass time beyond 120 min. could have a negative impact. In this context, moderate PPM in a relatively inactive and old patient with normal left ventricular function might be acceptable.

6.6.5 Limitation of the Study

Many patients in this study were directly referred to surgery without having had a preoperative echocardiogram in our institution and as a consequence, reliable measurement of LV mass by echocardiography was available in a limited number of patients. In a subset of 473 patients who had echocardiographic measurements of LV dimensions before operation, Mehta *et al.* found that LV hypertrophy was a strong independent risk factor for in-hospital mortality following AVR.³⁶⁸ These authors did not however include the influence of PPM or prosthesis size in their analysis. Further studies will thus be necessary to determine if PPM is not only important in patients with left ventricular dysfunction but also in those with significant LV hypertrophy, given that PPM has been shown to seriously hamper LV mass regression after AVR.¹⁸²

The valve EOA indexed for body surface area may potentially overestimate the degree of PPM in obese patients. An alternative method would be to use valve EOA indexed for a power of patient's height to define PPM. In our population, the EOA indexed for height squared was not found to be superior compared to the EOA indexed for body surface area

for the prediction of short-term mortality. However, one can not exclude that in a population with a higher proportion of obese patients, this index based on height would have been superior.

Co-morbid factors such as older age, female gender, coronary artery disease, hypertension, diabetes, and emergent/salvage operation were more prevalent in patients with moderate-severe PPM and it cannot be completely excluded that they might have contributed to the higher mortality in these patients. However, it should be considered that all these co-morbidities, except emergent/salvage operation, were not significantly associated with increased short-term mortality. Also, moderate-severe PPM remained an independent predictor of short-term mortality when these potentially confounding factors were entered in multivariate analysis (Table 6.3). Finally, the multivariate analysis performed separately in the patients with moderate-severe PPM confirmed that severe PPM is a strong and independent predictor of mortality (Table 6.4). The coherence of these results suggests that the contribution of other co-morbid factors to the PPM-related mortality was minimal. Moreover, it should be emphasized that amongst these factors, PPM is the only one that can be prospectively prevented.

6.6.6 Conclusion

This study demonstrates that PPM is a strong and independent predictor of short-term mortality and that its impact is dependent both on its degree of severity and the status of left ventricular function. Moreover, moderate-severe PPM can be largely avoided by adopting a simple prospective strategy in every patient undergoing AVR.

6.7 Acknowledgments

This work was supported by grants from the Canadian Institutes of Health Research (MOP 57745), Ottawa, Canada. Dr Pibarot is the recipient of a Research Scholar Award from the Heart and Stroke Foundation of Canada. We thank Paul Cartier, MD[†], François Dagenais, MD, Richard Bauset, MD, Denis Desaulniers, MD, Michel Lemieux, MD, Patrick Mathieu, MD, Jacques Métras, MD, Jean Perron, MD, and Gilles Raymond, MD, for implanting the prostheses and their participation in the study. We also thank Brigitte Dionne and Martin Briand, MS, for the clinical follow-up of the patients and Peter Bogaty, MD, and Jean-Pierre Després, PhD, for their contribution in the preparation of the manuscript.

Chapitre 7

Discussion et conclusions

7.1 Dépendance de la résistance valvulaire vis-à-vis le débit

Nous avons comme *premier objectif de* déterminer le niveau de dépendance face au débit, de la résistance valvulaire et de la comparer à celle des autres indices. Cette première étude nous a permis de confirmer notre première hypothèse (*hypothèse #1*), c'est-à-dire que la résistance valvulaire est un indice débit-dépendant, au même titre que les autres indices et que, par conséquent, il ne pouvait pas régler la problématique de l'évaluation de la sévérité de la sténose chez les patients avec SA à bas débit. En effet, nous avons démontré, autant du point de vue théorique que pratique, que la **résistance valvulaire est plus débit-dépendante** que l'aire valvulaire effective, particulièrement chez les SVS et que cet indice est donc d'une utilité limitée pour caractériser la sévérité de la SA.

Une des grandes lacunes de l'ensemble des études concluant que la RES est indépendante du débit transvalvulaire était qu'il s'agit souvent d'études sur un petit nombre de patients et qu'elles tiennent compte seulement de la **valeur moyenne de la résistance valvulaire** et non des changements individuels. Par exemple, dans l'étude de Casale *et al.*,²⁸⁴ la résistance diminuait chez 8 patients et s'élevait chez les 4 autres, tandis qu'aucun changement significatif n'était observé pour la valeur moyenne. En effet, selon la proportion de valves flexibles et de valves fixes, les conclusions seront complètement différentes si on ne regarde que la valeur moyenne. Si l'étude compte une plus grande proportion de valves flexibles, on conclura que la RES ne change pas avec le débit transvalvulaire. Par contre, si l'étude compte une plus grande proportion de valves fixes, on conclura que la RES augmente avec le débit. La seconde lacune, et non la moindre, est **d'ignorer le fait qu'une valve puisse encore être flexible**, donc qu'elle puisse avoir une

augmentation de son aire valvulaire lorsque le débit transvalvulaire s'élève. La conséquence de l'élévation de cette aire valvulaire est que la résistance augmentera peu ou pas avec le débit. En fait l'augmentation de l'AVE masque la dépendance au débit de la RES.

Dans notre étude, nous avons proposé et validé une équation qui décrit la relation entre la résistance, le débit et l'AVE :

$$\text{Résistance} = \frac{0,52 \times \text{Débit}}{\text{AVE}^2}$$

La considération de cette équation permet de réconcilier les résultats discordants rapportés dans les études antérieures. En effet, **cette équation ainsi que les résultats obtenus permettent de tirer les conclusions suivantes.** La RES est dépendante du débit. De plus, les changements de RES sont imprévisibles car sont dépendants des changements concomitants de l'AVE, comme le démontre bien l'équation. Lorsque l'AVE augmente, cela limite l'élévation du gradient par rapport à celle du débit, annulant ainsi l'effet d'augmentation quadratique du gradient avec le débit. Par contre, lorsque l'AVE varie peu ou pas, alors la résistance augmente de façon quasi-linéaire avec le débit. En raison de cette dépendance inhérente vis-à-vis du débit, la surface corporelle du patient qui détermine ses besoins en termes de débit, a donc un effet sur la RES, d'où la limitation de comparer cette valeur entre les patients, comme le montre le tableau 7.1. En effet, ce tableau démontre que la résistance varie avec le débit car pour 4 patients ayant la même aire valvulaire effective indexée et les mêmes gradients, et donc la même sévérité de sténose, la résistance varie en fonction de la surface corporelle.

Patients #	1	2	3	4
Surface corporelle (m ²)	1,25	1,50	1,75	2,00
Index cardiaque (l/min/m ²)	3,00	3,00	3,00	3,00
Débit cardiaque (l/min)	3,75	4,5	5,25	6,0
Aire valvulaire effective indexée (cm ² /m ²)	0,45	0,45	0,45	0,45
Gradient moyen (mm Hg)	40	40	40	40
Résistance (dyne.sec.cm ⁻⁵)	301	251	215	188

Tableau 7.1 – Comparaison de la résistance valvulaire chez 4 patients hypothétiques ayant la même sévérité de sténose mais différente surface corporelle. Pour la simulation, le gradient moyen était calculé en assumant un index cardiaque de 3 l/min/m², une fréquence cardiaque de 60 battements/minute, et un temps d'éjection systolique de 350 ms.

Des études subséquentes provenant d'autres équipes ont également confirmé les conclusions de notre étude.^{304;384} Dans l'étude de Burwash *et al.*, 30 patients avec SA modérée ou sévère et fonction ventriculaire gauche préservée ont eu une perfusion de dobutamine. Tout comme notre étude le soulignait, la valeur moyenne de la résistance ne changeait pas de manière significative entre les mesures au repos et celles obtenues au maximum. Cependant, ces changements moyens observés dans la cohorte masquaient l'effet du débit transvalvulaire sur la résistance valvulaire chez les différents patients. En effet, la résistance valvulaire diminuait chez 14 patients tandis qu'elle augmentait chez 16 patients. La diminution de la RES était accompagnée d'une augmentation concomitante de l'AVE. La pente de la relation entre l'AVE et le débit transvalvulaire était significativement plus élevée chez les patients démontrant une diminution de la RES comparativement à ceux démontrant une élévation ($1,6 \pm 1,1 \times 10^{-3}$ cm²/ml/s versus $0,5 \pm 1,2 \times 10^{-3}$ cm²/ml/s, $p = 0,009$). Ces auteurs concluaient que la direction des changements de la RES face à l'augmentation du débit transvalvulaire est variable et que son interprétation est difficile sur le plan clinique. Comme notre étude le démontrait, cette publication souligne également le fait que l'AVE et la RES sont reliés :

$$\text{Résistance} \propto \text{Débit} / \text{AVE}^2$$

Ainsi le changement de la RES dépendra non seulement de l'augmentation du débit transvalvulaire mais aussi d'un éventuel changement de l'AVE.

L'étude de Mascherbauer³⁸⁴ sur modèle *in vitro* a également confirmé notre conclusion, c'est-à-dire que la **résistance valvulaire est débit-dépendante**. L'élévation de la résistance valvulaire lors de l'augmentation de débit dépendait de la variation concomitante de l'aire valvulaire anatomique du substitut valvulaire. En effet, la résistance variait peu pour les substituts valvulaires présentant une élévation marquée de leur aire valvulaire anatomique comparativement à une élévation marquée (jusqu'à 90%), pour les substituts valvulaires présentant peu de changement d'aire valvulaire. Donc une absence d'augmentation ou une augmentation minimale de la résistance avec le débit est causée par une élévation concomitante de l'aire valvulaire. Cette étude corrobore également que la RES peut s'exprimer ainsi : $\text{Résistance} = 0,52 \times \text{Débit} / \text{AVE}^2$.

Un des apports intéressants de cette étude *in vitro* est qu'ils ont aussi étudié le comportement de la résistance valvulaire dans des états de bas débits. Un peu comme nous l'avons fait dans notre deuxième article,³⁸⁹ les valves étaient considérées comme causant une SVS si leur aire valvulaire demeurait $< 0,85 \text{ cm}^2$ à débit normal. Ni la résistance valvulaire, ni l'AVE ou le gradient de pression mesurés au repos ne permettaient de discriminer de façon claire entre les SVS et les SPS. Il y avait un chevauchement important quelque soit l'indice utilisé. Néanmoins, des valeurs de résistances valvulaires très basses, $< 120 \text{ dynes} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$ étaient seulement présentes chez des SPS, tandis que des valeurs $> 180 \text{ dynes} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$ étaient seulement présentes chez des SVS. Cependant, il est important de souligner que les valeurs les plus observées en clinique se retrouvent par contre entre 120 et $180 \text{ dynes} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$, dans la zone « grise », ce qui limite grandement l'utilité la RES dans le contexte clinique.³⁸⁴ Donc, dans la plupart des cas, des interventions pharmacologiques doivent donc être effectuées pour tenter de normaliser le débit et ainsi répéter les mesures d'AVE et de gradient.

En résumé, ces 2 études^{304;384} confirment les résultats de notre étude,³⁷⁹ c'est-à-dire que la **RES est dépendante du débit et que ces changements avec le débit sont imprévisibles car ils sont également influencés par les changements concomitants de l'AVE.**

Implications cliniques

Ainsi notre étude démontre clairement que la **RES est dépendante du débit** même si cette dépendance est parfois occultée par une augmentation concomitante de l'AVE. De plus, nous avons décrit et validé l'équation qui lie la RES, l'AVE et le gradient. La considération de cette équation permet de comprendre les discordances qui existent entre les différentes études antérieures. Pour les patients avec SA et bonne fonction ventriculaire, les valeurs de RES sont influencées par la surface corporelle (cf. tableau 7.1), ce qui limite grandement son intérêt pour estimer la sévérité de la sténose. Pour ce qui est des patients avec SA à bas débit, comme la RES est influencé par le débit, cet indice présente donc les mêmes limitations que les autres indices lorsque l'on interprète les résultats sous dobutamine. En effet, les patients seront évalués et comparés à des niveaux de débit différents, ce qui constitue une limitation majeure puisque tous les indices de sévérité, y compris la RES, sont dépendants du débit.

7.2 Un nouvel indice pour estimer la sévérité de la SA en présence d'un bas débit

Vu que tous les indices de sévérité hémodynamique de la SA sont dépendants du débit, aucun d'eux ne permet de séparer efficacement les SVS des SPS chez les patients en état de bas débit. Il est donc nécessaire d'avoir recours à l'échocardiographie à la dobutamine chez ces patients. Malheureusement, la dobutamine ne permet pas de normaliser le débit chez tous les patients et souvent ceux-ci aboutissent à des niveaux de débit très différents. Par exemple, dans notre étude, le débit maximal obtenu sous dobutamine variait de 138 à 445 ml/s selon les patients. La débit-dépendance des indices de sévérité demeure une limitation pour l'évaluation sous dobutamine. On pourrait même dire que cette limitation est encore plus importante puisque la plage de variation de débit augmente sous dobutamine.

L'évaluation de la sévérité de la SA repose donc sur le développement de nouveaux indices d'évaluation de la SA peu ou pas influencés par le débit. Nous avons comme *deuxième objectif de* développer et valider de nouveaux indices échocardiographiques pour permettre une meilleure distinction entre les patients avec SVS des patients avec SPS. Nous avons donc proposé un nouvel indice, l'aire valvulaire projetée à débit normal. Cette seconde étude nous a permis de confirmer nos 2 hypothèses (*hypothèses #2 et #3*), à savoir que **tous les indices de sévérité actuellement connus sont dépendants du débit** et que ce nouvel indice, qui permet de standardiser les patients au même niveau de débit, améliore de façon considérable, la discrimination entre les patients avec SVS et ceux avec SPS. En effet, nous avons démontré qu'en utilisant **l'aire valvulaire effective projetée à débit normal, la distinction entre les patients avec SVS et SPS était supérieure comparativement aux autres indices conventionnels**. Ce nouvel indice permet de corriger l'importante variabilité des différents débits obtenus sous dobutamine chez les différents patients, et ainsi procure une évaluation standardisée de la sévérité hémodynamique de la SA chez les patients avec SA à bas débit.

Il demeure par contre incertain si on doit nécessairement appliquer aux patients avec SA à bas débit les mêmes critères que ceux appliqués aux patients avec un débit normal. En effet il est possible que la correction d'une obstruction valvulaire, même si elle est modérée d'après les critères conventionnels, peut avoir des effets bénéfiques sur la morbidité et la mortalité chez ces patients à bas débit. En effet, une SA modérée peut être bien tolérée par un ventricule avec fonction systolique normale, mais peut être mal tolérée dans le cas d'un ventricule défaillant. À cet effet, on peut faire un parallèle avec les patients avec régurgitation mitrale (RM) où les valeurs de RM sévère sont beaucoup plus basses pour les patients avec RM ischémique que pour les patients avec RM organique. Une étude sur un plus grand nombre de patients avec SPS est nécessaire pour déterminer la stratégie optimale chez ces patients et pour évaluer si on devrait utiliser des critères différents de ceux employés chez les patients avec fonction normale.³⁹⁰⁻³⁹⁴ Il est possible que le seuil d'AVE projetée doit être adapté selon le niveau d'atteinte de la fonction ventriculaire gauche. À notre avis, le devenir du patient sera essentiellement déterminé par l'équilibre entre le niveau de postcharge causé par la sténose et la capacité du ventricule à faire face à cet excès de postcharge. Une solution d'avenir serait éventuellement d'utiliser le **ratio entre la fraction d'éjection du VG et l'aire valvulaire projetée** afin d'estimer l'importance du déséquilibre entre la capacité du VG et la sévérité réelle de la sténose. Plus l'indice est bas, plus le déséquilibre est prononcé et plus le patient est à risque de défaillance cardiaque et de décès. Cet indice pourrait être particulièrement utile pour identifier les patients susceptibles de bénéficier d'un RVA.

Une approche similaire a été proposée par Antonini-Canterin *et al.*^{395;396} qui ont suggéré d'utiliser un **indice « corrigé pour la fonction »** pour évaluer la sévérité de la sténose chez les patients avec SA à bas débit : le ratio de la fraction d'éjection sur le gradient (FÉPG) :

$$\text{FÉPG} = \text{Fraction d'éjection (Simpson)} / 4 \text{ Vitesse max}^2$$

D'après ces auteurs, un ratio de FÉ/PG < 0,81 était le meilleur critère pour identifier les patients avec SVS.³⁹⁶ La principale limitation de cette étude est que le gradient est hautement influencé par le débit transvalvulaire. Or pour une même fraction d'éjection, les patients peuvent avoir des volumes d'éjection et des temps d'éjection très différents et par

conséquent des débits différents. L'utilisation de l'aire projetée à la place du gradient pourrait améliorer la performance de cet indice. D'autres études sont nécessaires pour évaluer l'éventuelle supériorité des indices prenant en compte à la fois la sévérité de la sténose et l'état de la fonction ventriculaire gauche.

Une des principales limitations de la partie *in vivo* de notre étude était la méthode de référence utilisée pour confirmer la sévérité de la sténose. En effet, celle-ci était basée sur l'évaluation de la valve par le chirurgien au moment du RVA. Il peut en effet parfois être difficile pour le chirurgien d'évaluer avec précision la sévérité hémodynamique de la sténose surtout pour les valves tricuspides sans fusion commissurale. En effet, dans ce cas, il est crucial d'évaluer la flexibilité des feuillets et leur résistance à l'ouverture. Or cette évaluation est assez subjective et peut varier d'un chirurgien à l'autre. Dans le contexte de l'étude TOPAS (**T**ruely **O**r **P**seudo-Severe **A**ortic **S**tenosis) et des études sur la SA à bas débit, il serait donc intéressant d'utiliser des méthodes plus objectives et plus précises pour confirmer la sévérité de la sténose. À cet effet, Roberts *et al.*³⁹⁷ ont proposé d'utiliser le poids total de la valve comme un moyen simple de confirmer la sévérité de la sténose. Cependant, les corrélations obtenues entre le poids de la valve et les mesures hémodynamiques étaient relativement modestes ($r = 0,55$, $r = 0,62$ pour le gradient pic et $r = -0,34$, $r = -0,44$ pour l'aire valvulaire, pour les hommes et les femmes respectivement avec ou sans PAC). De plus, le poids de la valve est impossible à mesurer en préopératoire et ne peut donc pas être utilisé de façon prospective pour orienter le traitement.

Messika-Zeitoun *et al.*³²⁴ ont proposé d'utiliser le taux de calcium accumulé dans la valve comme marqueur de sévérité de la sténose. Ils ont obtenu une bonne corrélation avec le gradient pic ($r = 0,86$) ou l'aire valvulaire ($r = -0,79$) et le taux de calcium mesuré par la tomographie par émission d'électrons chez les patients avec fonction ventriculaire gauche systolique préservée. De plus, il y avait une excellente corrélation ($r = 0,96$) entre le taux de calcium mesuré au moment de la chirurgie et celui mesuré par tomographie. Bien que d'autres études devront être réalisées pour vérifier l'utilité de la mesure du degré de calcification de la valve par tomographie pour corroborer la sévérité de la sténose chez les patients en état de bas débit, un taux de calcium > 2000 UA (unités Agatston) ($\approx 1\ 200$ mg

de calcium) a une très forte spécificité pour la SA sévère ($AVE < 1 \text{ cm}^2$) lorsque la fonction ventriculaire gauche est préservée. Cette mesure pourrait être particulièrement intéressante chez les patients ayant peu ou pas d'augmentation de débit transvalvulaire (peu ou pas de réserve contractile) sous dobutamine car dans ce cas, il est difficile d'estimer la sévérité de la sténose selon les indices conventionnels et la mesure de l'aire valvulaire projetée est peu fiable lorsque l'augmentation de débit est $< 15\%$ (cf. figure 7.1). Un seuil $< 1100 \text{ UA}$ ($\approx 650 \text{ mg}$ de calcium) chez ce même sous-groupe de patients sans réserve contractile pourrait orienter vers un traitement médical, avec ou sans PAC.

Bien que l'évaluation de la réserve contractile demeure un point crucial de l'évaluation des patients avec SA à bas débit, cet aspect n'a pas été spécifiquement adressé dans cette thèse. Outre l'échocardiographie Doppler, d'autres méthodes peuvent être utiles pour évaluer la sévérité de la sténose et le pronostic chez les patients avec SA à bas débit. La mesure de la réserve coronarienne par la tomographie par émissions de positrons peut s'avérer utile pour distinguer les SVS des SPS. En effet, notre hypothèse est que les patients avec SVS ont un bas niveau de réserve coronarienne ($< 2-2,5$) et cette diminution de la RCV est observée de façon uniforme sur l'ensemble des segments alors que les patients avec SPS présentent au moins un segment avec une réserve coronarienne $>2-2,5$.

En outre, le dosage du BNP pourrait être utile pour stratifier le risque chez ces patients. Cette hypothèse est actuellement investiguée dans le contexte de l'étude TOPAS. En effet, des résultats préliminaires issus de l'étude TOPAS démontre que le BNP est un prédicteur puissant de la survie chez les patients avec SA à bas débit. L'excellente valeur pronostique de ce marqueur plasmatique semble être liée au fait qu'il reflète non seulement l'état de la fonction ventriculaire gauche mais aussi le degré de sévérité de la SA. La relation entre le BNP et la sévérité de la sténose est indépendante de la fraction d'éjection. Les patients avec SVS ont, en effet, un taux de BNP plus élevé que ceux avec SPS, en dépit d'une fraction d'éjection similaire. Ceci est vraisemblablement lié au fait que le stress pariétal est plus élevé chez les patients avec SVS. Une sous-étude de TOPAS est actuellement en cours pour évaluer l'utilité du BNP dans le diagnostic et la stratification du risque des patients avec SA à bas débit.

Implications cliniques

Notre étude suggère que l'AVE projetée pourrait être très utile pour distinguer les SVS des SPS et donc pour orienter le traitement chez les patients avec SA à bas débit. Nous avons donc proposé un nouvel algorithme décisionnel qui est décrit à la figure 7.1.

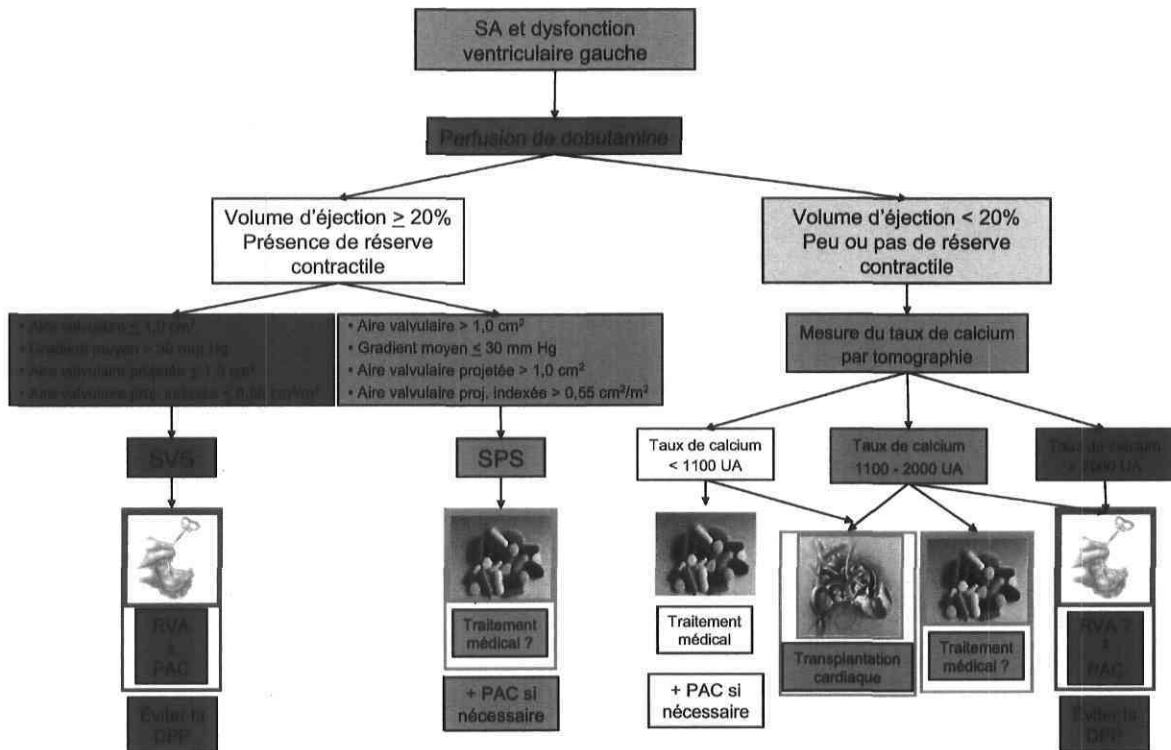


Figure 7.1 – Algorithme décisionnel pour le traitement des patients avec SA à bas débit.

Lorsque la réserve contractile est présente, c'est-à-dire que l'augmentation du volume d'éjection est $\geq 20\%$, on peut alors évaluer la sévérité de la SA selon les différents critères proposés. Le RVA est fortement suggéré quand il y a présence de réserve contractile et que la sténose est jugée vraiment sévère, selon les critères suivants : une aire valvulaire $\leq 1,0 \text{ cm}^2$, un gradient moyen $> 30 \text{ mm Hg}$, une aire valvulaire projetée $\leq 1,0 \text{ cm}^2$ ou une AVE projetée indexée par la surface corporelle $\leq 0,55 \text{ cm}^2/\text{m}^2$. Par contre si la sténose est jugée pseudo-sévère, il est actuellement recommandé de traiter le patient de façon conservatrice : traitement médical. L'absence de réserve contractile est en général constatée chez 30 à 43% des patients et elle confère un mauvais pronostic car les dommages myocardiques sont

vraisemblablement irréversibles.^{219;340;389} Cependant, l'absence de réserve contractile ne doit pas être considérée comme une contre-indication au RVA. En effet, des études récentes^{219;340;341} ont démontré que même si la mortalité opératoire est plus élevée en l'absence de réserve contractile, la plupart des patients qui survivent démontrent une amélioration de la fraction d'éjection et de la classe fonctionnelle et ont un bon pronostic à long terme. De plus, les patients n'ayant pas de réserve contractile et qui ne sont pas opérés ont un très mauvais pronostic. La principale difficulté chez les patients n'ayant pas de réserve contractile est l'impossibilité d'évaluer avec certitude la sévérité de la sténose et donc de distinguer une SVS d'une SPS. L'aire valvulaire projetée ne règle pas non plus ce problème puisque son estimation nécessite une augmentation d'au moins 15% du débit. Ainsi en l'absence de réserve contractile, des méthodes alternatives, telle que la mesure du taux de calcium par la tomographie par émission d'électrons pourrait être utile pour évaluer la sévérité de la sténose. Ainsi si le taux de calcium valvulaire est > 2000 UA, il y a une très haute probabilité que la sténose soit sévère et le RVA devrait être envisagé. Par contre si le taux de calcium est inférieur à 1 100, il s'agit vraisemblablement d'une SPS et un traitement médical ou une transplantation cardiaque, si éligible, devrait être considéré. Si le taux de calcium est entre 1 100 et 2 000, la sévérité de la sténose est incertaine et il est alors difficile de déterminer quel est le traitement le plus approprié. Lorsque le RVA est fait, il serait très important d'éviter la DPP.

Perspectives futures

Pour éviter tous les biais dans la stratégie thérapeutique, le devis de l'étude sur l'aire projetée ne permettait pas aux cardiologues traitant ni aux chirurgiens de connaître la valeur du nouvel indice. Les résultats obtenus autant *in vitro* qu'*in vivo* suggèrent fortement que l'aire valvulaire projetée pourrait être utile pour l'amélioration de l'exactitude diagnostique de l'échocardiographie à la dobutamine chez les patients avec SA à bas débit et bas gradient. Ces données démontrent la pertinence et l'importance de réaliser une future étude prospective « d'intervention », spécifiquement conçue pour confirmer l'utilité de l'aire valvulaire projetée dans la gestion thérapeutique des patients présentant une SA à bas débit.

7.3 La DPP, un facteur de risque de mortalité opératoire

Étant donné le risque de mortalité opératoire élevé chez les patients avec SA à bas débit, il est donc primordial d'identifier et, si possible, prévenir les facteurs opératoires qui augmentent le risque de morbidité et mortalité opératoire. Nous avons donc comme **troisième objectif** d'identifier les facteurs préopératoires et opératoires indépendamment associés avec la mortalité opératoire chez les patients subissant un RVA et particulièrement chez ceux ayant une dysfonction ventriculaire gauche. Dans l'étude #3, nous avons confirmé notre principale hypothèse (**hypothèse #4**), c'est-à-dire que la **disproportion patient-prothèse est un facteur de risque majeur et indépendant de la mortalité opératoire** suite au RVA et que son impact est plus prononcé chez les patients ayant une mauvaise fonction ventriculaire gauche. Cette hypothèse étant confirmée, cela souligne l'importance d'**éviter la DPP chez les patients subissant un RVA et particulièrement chez ceux ayant une SA à bas débit** (cf. figure 7.1).

En outre, la DPP était un facteur de risque très fréquent : 38% dans cette série, ce qui concorde avec les autres études antérieures qui rapportent une prévalence entre 20 et 70%. L'effet de la DPP est hautement dépendant de son degré de sévérité. En effet, le risque de mortalité est multiplié par 2 en présence d'une DPP modérée et par 11 en présence d'une DPP sévère. De surcroît, la **DPP avait un impact beaucoup plus important chez les patients avec une mauvaise fonction ventriculaire** ($FÉ \leq 40\%$) (cf. figure 6.2). Il est frappant de noter l'augmentation majeure de la mortalité due à la combinaison d'une fonction ventriculaire gauche effondrée et d'une DPP. Comme on peut le constater, le taux de mortalité est acceptable chez les patients avec une fonction ventriculaire gauche préservée et chez qui la DPP est non significative ou modérée. La mortalité se situe alors entre 3 et 5%. Par contre, le risque opératoire est extrêmement élevé chez les patients ayant une fonction ventriculaire gauche effondrée et, concomitamment, une DPP sévère ; dans cette situation, la mortalité opératoire peut atteindre 67%. En outre, il est important de souligner que même une DPP modérée a un impact négatif important en présence d'une dysfonction ventriculaire gauche avec une mortalité opératoire de 16%. Ces résultats sont compatibles avec le fait qu'une SA modérée, ce qui est équivalent à une DPP modérée, peut

être bien tolérée par un ventricule avec une fonction systolique normale, mais la même sténose modérée peut être moins bien tolérée par un ventricule avec une fonction ventriculaire gauche effondrée. Ainsi, l'impact de la DPP dépend de son degré de sévérité et aussi de l'état de la fonction ventriculaire gauche. D'un point de vue physiopathologique, les patients avec un ventricule défaillant sont plus vulnérables aux différents degrés de DPP, et tout particulièrement dans la période critique périopératoire.

Plusieurs études ont aussi confirmé que la mortalité opératoire est plus élevée chez les patients avec DPP.^{175;177;398} Fuster *et al.*³⁹⁸ ont récemment confirmé qu'en présence d'une DPP sévère (AVE indexée $< 0,65 \text{ cm}^2/\text{m}^2$), la mortalité opératoire est beaucoup plus élevée (13% versus 2,9% en présence d'une DPP non-significative, $p < 0,05$), bien que cette dernière n'est pas un facteur indépendant dans l'analyse multivariée. En effet, c'est plutôt une masse ventriculaire gauche élevée en préopératoire qui est, dans cette étude, un facteur prédictif de la mortalité opératoire. De plus, dans le sous-groupe de patients avec une DPP, l'augmentation de la masse ventriculaire gauche était le plus grand facteur prédictif de la mortalité (ratio de risque 17,6). Étant donné que la présence d'une DPP influence négativement la régression de la masse ventriculaire gauche suite au RVA,^{179;182} et que l'hypertrophie ventriculaire gauche prédispose au maintien ou à l'aggravation de la dysfonction ventriculaire gauche, ces auteurs pensent que c'est plutôt la triple association d'une DPP significative, d'une élévation de la masse ventriculaire gauche indexée, et d'une basse FÉ qui influence la mortalité opératoire.³⁹⁸

Le groupe de l'Institut de cardiologie de l'Université d'Ottawa a récemment confirmé que la DPP affecte le devenir des patients avec dysfonction ventriculaire gauche (FÉ $< 50\%$).³⁹⁹ Cette même équipe a aussi démontré que la DPP affecte également la survie à long terme (10 ans) suite au RVA chez les patients avec SA à bas débit. En effet, parmi les patients avec SA à bas débit, la présence d'une DPP était un facteur de risque indépendant pour la mortalité à long terme (ratio de risque : $3,0 \pm 1,9$, $p = 0,084$) et la persistance ou la récurrence de l'insuffisance cardiaque (ratio de risque : $3,6 \pm 2,2$, $p = 0,039$). Ces mêmes patients avec SA à bas gradient et DPP présentaient une moins bonne régression de leur masse ventriculaire gauche suite au RVA. La présence d'une DPP chez ces patients

augmentait de 2 fois le risque de mortalité tardive, 5 fois le risque d'incidence d'insuffisance cardiaque en 3 ans, et était associée à une moindre régression (environ 40%) de leur masse ventriculaire gauche comparativement aux patients sans DPP.⁴⁰⁰ Ces 2 études démontrent que l'effet adverse de la DPP chez les patients avec dysfonction ventriculaire gauche ne se limite pas seulement à l'augmentation du risque de mortalité opératoire, comme nous l'avons démontré, mais il a aussi pour conséquence d'augmenter la mortalité tardive, la survenue d'insuffisance cardiaque et de diminuer la régression de la masse ventriculaire gauche.⁴⁰¹ Notre étude ainsi que ces 2 études subséquentes soulignent **l'importance d'éviter la DPP chez les patients avec dysfonction ventriculaire gauche** et notamment chez les patients avec SA à bas débit. De plus, 2 articles très récents confirment à nouveau que la DPP est un facteur indépendant d'événements cardiaques, de la mortalité à moyen et long terme suite au RVA.^{402;403}

Implications cliniques

À la lumière de ces résultats, il y a 2 constatations importantes que nous pouvons faire : **1)** il est essentiel d'éviter la DPP sévère chez tous les patients subissant un RVA et **2)** il est crucial d'éviter la DPP, et ce quelque soit son degré de sévérité, chez les patients avec fonction ventriculaire gauche effondrée, car ce sont les patients les plus vulnérables à la DPP. L'AVE indexée projetée de la prothèse devrait donc être calculée systématiquement au moment de l'opération. Et si à la lumière de l'AVE indexée projetée, on prévoit qu'il y a un risque de DPP, des procédures alternatives peuvent être envisagées : **1)** Implantation d'un substitut valvulaire avec une meilleure performance hémodynamique : bioprothèses avec armature et prothèses mécaniques à ailettes de nouvelle génération, bioprothèses sans armature, homogreffes aortique, autogreffes pulmonaire. **2)** Élargissement de la racine aortique afin d'implanter une prothèse plus grande. **3)** Accepter la DPP à la lumière de la condition du patient et des autres facteurs opératoires. En effet, si le calcul de l'AVE indexée projetée de la prothèse indique qu'il s'agit d'un risque de DPP modéré et si le patient est âgé, sédentaire et a une bonne fonction ventriculaire gauche, il serait raisonnable d'accepter la DPP dans ce cas. Par contre, chez un patient avec une mauvaise fonction ventriculaire gauche ou chez un jeune patient athlétique, un tel degré de DPP ne serait pas acceptable. Chez les patients avec mauvaise fonction ventriculaire gauche, il est important

d'éviter la DPP même si celle-ci est seulement modérée. Par contre, la prévention de la DPP pose un défi important chez ces patients à haut risque car il est important de maintenir le temps de clampage aortique au plus court. On ne veut pas nécessairement faire une intervention plus complexe qui augmenterait la durée et le risque de l'intervention chez ces patients. Donc, l'élargissement de la racine aortique et les bioprothèses sans armature ne sont peut-être pas les meilleures options chez ces patients. Il faudrait plutôt envisager des prothèses mécaniques ou des bioprothèses avec armature de dernière génération (supra-annulaires). Les bioprothèses implantées par voie percutanée seraient également une option chez les patients à très haut risque puisque leur hémodynamie semble excellente et leur implantation est moins invasive que les prothèses conventionnelles.

Perspectives futures

Des études futures sont indispensables pour vérifier quel est le seuil de tolérabilité vis-à-vis la DPP pour les patients avec une mauvaise fonction ventriculaire gauche. Peut-être qu'un seuil de $0,85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ n'est pas suffisant. Il faudrait peut-être assurer une AVE indexée $\geq 1,00 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ chez ces patients. Développer des nouvelles prothèses, et en particulier des bioprothèses avec une meilleure performance hémodynamique, mais tout en étant facilement implantable pour faciliter la prévention de la DPP chez ces patients. Et finalement, il serait important d'étudier les conséquences hémodynamiques et cliniques de la DPP en position mitrale. En effet, la DPP en position mitrale est en effet associée avec une persistance de l'hypertension pulmonaire.⁴⁰⁴ Il faut désormais vérifier l'impact de la DPP sur la morbidité et la mortalité suite au remplacement valvulaire mitrale. Et dans ce contexte, il sera important d'étudier l'impact de la DPP dans les différents sous-groupes de patients et en particulier ceux qui sont plus à risque : les patients avec régurgitation mitrale ischémique, les patients avec hypertension pulmonaire modérée/sévère, les patients en fibrillation auriculaire. Il est, en effet, très probable que l'impact de la DPP sur le devenir clinique soit plus important chez ces patients à haut risque, tel qu'observé en position aortique.

En conclusion, nous avons démontré que **tous les indices conventionnels, y compris la résistance valvulaire, utilisés pour évaluer la sévérité de la SA sont dépendants du débit** et présentent donc d'importantes limitations pour évaluer les patients avec une SA à bas débit. Nous avons donc proposé **un nouvel indice, l'aire valvulaire projetée, qui permet une standardisation des patients à un même niveau de débit, et par conséquent assure une meilleure discrimination entre les SVS et les SPS**. Ce nouvel indice pourrait donc contribuer à améliorer l'algorithme décisionnel (cf. figure 7.1) visant à identifier les patients susceptibles de bénéficier d'un RVA. Enfin, nous avons démontré que **la DPP est un facteur de risque important de mortalité précoce suite au RVA**. Cet impact négatif de la DPP sur la mortalité opératoire augmente de façon exponentielle avec son degré de sévérité et est beaucoup plus marqué chez les patients ayant une mauvaise fonction ventriculaire gauche. Ces résultats soulignent l'importance d'éviter la DPP sévère chez tous les patients subissant un RVA et aussi d'éviter la DPP quelque soit son niveau de sévérité chez les patients avec fonction ventriculaire gauche effondrée, et en particulier chez les patients avec SA à bas débit, car ce sont ceux qui sont les plus vulnérables à l'augmentation de postcharge liée à la DPP.

Bibliographie

1. Ziskind B, Halioua B. [Concepts of the heart in Ancient Egypt]. *Med Sci (Paris)*. 2004;20:367-373.
2. Otto CM. Pathology and etiology of valvular heart disease. In: *Valvular Heart Disease*. Saunders, ed. Elsevier, Philadelphia.
3. Freeman RV, Otto CM. Spectrum of calcific aortic valve disease: pathogenesis, disease progression, and treatment strategies. *Circulation*. 2005;111:3316-3326.
4. Shavelle D, Otto CM. Aortic Valve Diseases: Aortic Stenosis. In: *Cardiology*. Crawford MH, Dimarco JP, eds. 2000. Mosby, London.
5. Thubrikar M. Geometry of the aortic valve. In: *The aortic valve*. 1990. CRC Press, Inc., Boca Raton, Florida.
6. Clayton M. Leonardo da Vinci: the anatomy of man: drawings from the collection of Her Majesty Queen Elizabeth II. 1992. Museum of Fine Arts and Bulfinch Press, Houston.
7. Braverman AC, Guven H, Beardslee MA, Makan M, Kates AM, Moon MR. The bicuspid aortic valve. *Curr Probl Cardiol*. 2005;30:470-522.
8. Robicsek F, Thubrikar MJ. Role of sinus wall compliance in aortic leaflet function. *Am J Cardiol*. 1999;84:944-946.
9. Sripathi VC, Kumar RK, Balakrishnan KR. Further insights into normal aortic valve function: role of a compliant aortic root on leaflet opening and valve orifice area. *Ann Thorac Surg*. 2004;77:844-851.
10. Gabuggiani E. Leonardo da Vinci: disegni anatomici dalla Biblioteca reale di Windsor: [esposizione] Firenze, Palazzo vecchio, maggio/settembre 1979. 1979. Museo di Palazzo Vecchio, Florence, Italie.
11. Kvitting JP, Ebbers T, Wigstrom L, Engvall J, Olin CL, Bolger AF. Flow patterns in the aortic root and the aorta studied with time-resolved, 3-dimensional, phase-contrast magnetic resonance imaging: Implications for aortic valve-sparing surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004;127:1602-1607.
12. Stollerman GH. Rheumatic fever. *Lancet*. 1997;349:935-942.
13. Supino PG, Borer JS, Yin A. The epidemiology of valvular heart disease: an emerging public health problem. *Adv Cardiol*. 2002;39:1-6.

14. Zaouali RM, Drissa H, Boussaada R. Rhumatisme articulaire aigu de l'adulte. *Cardiologie Angéiologie I*. 2003;161-176.
15. Supino PG, Borer JS, Yin A, Dillingham E, McClymont W. The epidemiology of valvular heart diseases: the problem is growing. *Adv Cardiol*. 2004;41:9-15.
16. American Heart Association. Heart disease and stroke statistics. 2005 update. *American Heart Association*. 2005;1a-60.
17. Roberts WC, 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.
18. Sapirstein JS, Smith PK. The "ideal" replacement heart valve. *Am Heart J*. 2001;141:856-860.
19. Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Barwolf C, Levang OW, Tornos P, Vanoverschelde J-L, Vermeer F, Boersma E, Ravaut P, 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.
20. Cripe L, Andelfinger G, Martin LJ, Shooner K, Benson DW. Bicuspid aortic valve is heritable. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:138-143.
21. Selzer A. Changing aspects of the natural history of valvular aortic stenosis. *N Engl J Med*. 1987;317:91-98.
22. Aronow WS, Schwartz KS, Koenigsberg M. Correlation of serum lipids, calcium, and phosphorus, diabetes mellitus and history of systemic hypertension with presence or absence of calcified or thickened aortic cusps or root in elderly patients. *Am J Cardiol*. 1987;59:998-999.
23. Mohler ER, Sheridan MJ, Nichols R, Harvey WP, Waller BF. Development and progression of aortic valve stenosis: atherosclerosis risk factors--a causal relationship? A clinical morphologic study. *Clin Cardiol*. 1991;14:995-999.
24. Lindroos M, Kupari M, Valvanne J, Strandberg T, Heikkilä J, Tilvis R. Factors associated with calcific aortic valve degeneration in the elderly. *Eur Heart J*. 1994;15:865-870.
25. Boon A, Cheriex E, Lodder J, Kessels F. Cardiac valve calcification: characteristics of patients with calcification of the mitral annulus or aortic valve. *Heart*. 1997;78:472-474.
26. Pohle K, Maffert R, Ropers D, Moshage W, Stilianakis N, Daniel WG, Achenbach S. Progression of aortic valve calcification: association with coronary atherosclerosis and cardiovascular risk factors. *Circulation*. 2001;104:1927-1932.

27. Nassimiha D, Aronow WS, Ahn C, Goldman ME. Association of coronary risk factors with progression of valvular aortic stenosis in older persons. *Am J Cardiol.* 2001;87:1313-1314.
28. Peltier M, Trojette F, Sarano ME, Grigioni F, Slama MA, Tribouilloy CM. Relation between cardiovascular risk factors and nonrheumatic severe calcific aortic stenosis among patients with a three-cuspid aortic valve. *Am J Cardiol.* 2003;91:97-99.
29. Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, Gardin JM, Gottdiener JS, Smith VE, Kitzman DW, Otto CM. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol.* 1997;29:630-634.
30. Novaro GM, Griffin BP. Calcific aortic stenosis: another face of atherosclerosis? *Cleve Clin J Med.* 2003;70:471-477.
31. Otto CM, Lind BK, Kitzman DW, Gersh BJ, Siscovick DS. Association of aortic-valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly. *N Engl J Med.* 1999;341:142-147.
32. Chandra HR, Goldstein JA, Choudhary N, O'Neill CS, George PB, Gangasani SR, Cronin L, Marcovitz PA, Hauser AM, O'Neill WW. Adverse outcome in aortic sclerosis is associated with coronary artery disease and inflammation. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:169-175.
33. Hsu SY, Hsieh IC, Chang SH, Wen MS, Hung KC. Aortic valve sclerosis is an echocardiographic indicator of significant coronary disease in patients undergoing diagnostic coronary angiography. *Int J Clin Pract.* 2005;59:72-77.
34. Nightingale AK, Horowitz JD. Aortic sclerosis: not an innocent murmur but a marker of increased cardiovascular risk. *Heart.* 2005;91:1389-1393.
35. Carabello BA. Aortic sclerosis--a window to the coronary arteries? *N Engl J Med.* 1999;341:193-195.
36. Lindroos M, Kupari M, Heikkila J, Tilvis R. Prevalence of aortic valve abnormalities in the elderly: an echocardiographic study of a random population sample. *J Am Coll Cardiol.* 1993;21:1220-1225.
37. Di Matteo J, Vacheron A. Pathologies valvulaires. In: *Cardiologie. Expension scientifique française*, ed. 1987. Paris.
38. Nishimura RA. Cardiology patient pages. Aortic valve disease. *Circulation.* 2002;106:770-772.
39. Faggiano P, Antonini-Canterin F, Erlicher A, Romeo C, Cervesato E, Pavan D, Piazza R, Huang G, Nicolosi GL. Progression of aortic valve sclerosis to aortic stenosis. *Am J Cardiol.* 2003;91:99-101.

40. Otto CM. Valvular Heart Disease: Prevalence and Clinical Outcomes. In: Valvular Heart Disease. Saunders, ed. 2004. Elsevier, Philadelphia.
41. Otto CM. Aortic stenosis. Clinical evaluation and optimal timing of surgery. *Cardiol Clin.* 1998;16:353-73, vii.
42. Agmon Y, Khandheria BK, Meissner I, Sicks JD, O'Fallon WM, Wiebers DO, Whisnant JP, Seward JB, Tajik AJ. Aortic valve sclerosis and aortic atherosclerosis: different manifestations of the same disease?. Insights from a population-based study. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38:827-834.
43. Basso C, Boschello M, Perrone C, Mecenero A, Cera A, Bicego D, Thiene G, De DE. An echocardiographic survey of primary school children for bicuspid aortic valve. *Am J Cardiol.* 2004;93:661-663.
44. Keane MG, Wiegers SE, Plappert T, Pochettino A, Bavaria JE, Sutton MG. Bicuspid aortic valves are associated with aortic dilatation out of proportion to coexistent valvular lesions. *Circulation.* 2000;102:III35-III39.
45. Lewin MB, Otto CM. The bicuspid aortic valve: adverse outcomes from infancy to old age. *Circulation.* 2005;111:832-834.
46. Huntington K, Hunter AG, Chan KL. A prospective study to assess the frequency of familial clustering of congenital bicuspid aortic valve. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30:1809-1812.
47. World Health Organization. Rheumatic fever and rheumatic heart disease. Report of a WHO Expert Consultation. 923, 1-122. 2001. Geneva, Switzerland, WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. WHO Technical Report Series.
48. Rajamannan NM, Nealis TB, Subramaniam M, Pandya S, Stock SR, Ignatiev CI, Sebo TJ, Rosengart TK, Edwards WD, McCarthy PM, Bonow RO, Spelsberg TC. Calcified rheumatic valve neoangiogenesis is associated with vascular endothelial growth factor expression and osteoblast-like bone formation. *Circulation.* 2005;111:3296-3301.
49. Wierzbicki A, Shetty C. Aortic stenosis: An atherosclerotic disease? *J Heart Valve Dis.* 1999;8:416-423.
50. Pibarot, P., Dumesnil, J. G., and Mathieu, P. Nouveautés sur le rétrécissement valvulaire aortique. Médecine sciences . 2006. In Press
51. Otto CM, Kuusisto J, Reichenbach DD, Gown AM, O'Brien KD. Characterization of the early lesion of 'degenerative' valvular aortic stenosis. Histological and immunohistochemical studies. *Circulation.* 1994;90:844-853.

52. Olsson M, Dalsgaard CJ, Haegerstrand A, Rosenqvist M, Ryden L, Nilsson J. Accumulation of T lymphocytes and expression of interleukin-2 receptors in nonrheumatic stenotic aortic valves. *J Am Coll Cardiol*. 1994;23:1162-1170.
53. O'Brien KD, Reichenbach DD, Marcovina SM, Kuusisto J, Alpers CE, 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.
54. Olsson M, Thyberg J, Nilsson J. Presence of oxidized low density lipoprotein in nonrheumatic stenotic aortic valves. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19:1218-1222.
55. Thubrikar MJ, Deck JD, Aouad J, Chen JM. Intramural stress as a causative factor in atherosclerotic lesions of the aortic valve. *Atherosclerosis*. 1985;55:299-311.
56. Beppu S, Suzuki S, Matsuda H, Ohmori F, Nagata S, Miyatake K. Rapidity of progression of aortic stenosis in patients with congenital bicuspid aortic valves. *Am J Cardiol*. 1993;71:322-327.
57. McDonald PC, Wilson JE, McNeill S, Gao M, Spinelli JJ, Rosenberg F, Wiebe H, McManus BM. The challenge of defining normality for human mitral and aortic valves: geometrical and compositional analysis. *Cardiovasc Pathol*. 2002;11:193-209.
58. Lin SL, Liu CP, Young ST, Lin M, Chiou CW. Age-related changes in aortic valve with emphasis on the relation between pressure loading and thickened leaflets of the aortic valves. *Int J Cardiol*. 2005;103:272-279.
59. O'Brien KD, Kuusisto J, Reichenbach DD, Ferguson M, Giachelli C, Alpers CE, Otto CM. Osteopontin is expressed in human aortic valvular lesions. *Circulation*. 1995;92:2163-2168.
60. O'Brien KD, Shavelle DM, Caulfield MT, McDonald TO, Olin-Lewis K, Otto CM, Probstfield JL. Association of angiotensin-converting enzyme with low-density lipoprotein in aortic valvular lesions and in human plasma. *Circulation*. 2002;106:2224-2230.
61. Helske S, Lindstedt KA, Laine M, Mayranpaa M, Werkkala K, Lommi J, Turto H, Kupari M, Kovanen PT. Induction of local angiotensin II-producing systems in stenotic aortic valves. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:1859-1866.
62. Chalajour F, Treede H, Ebrahimnejad A, Lauke H, Reichenspurner H, Ergun S. Angiogenic activation of valvular endothelial cells in aortic valve stenosis. *Exp Cell Res*. 2004;298:455-464.

63. Mohler ER 3rd, Gannon F, Reynolds C, Zimmerman R, Keane MG, Kaplan FS. Bone formation and inflammation in cardiac valves. *Circulation*. 2001;103:1522-1528.
64. Gould KL, Carabello BA. Why angina in aortic stenosis with normal coronary arteriograms? *Circulation*. 2003;107:3121-3123.
65. Otto CM. Left ventricular response to chronic pressure and volume overload. In: Valvular heart disease. Otto CMe, ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia.
66. Piper C, Schultheiss HP, Akdemir D, Rudolf J, Horstkotte D, Pauschinger M. Remodeling of the cardiac extracellular matrix differs between volume- and pressure-overloaded ventricles and is specific for each heart valve lesion. *J Heart Valve Dis*. 2003;12:592-600.
67. Otto CM. Aortic Stenosis. In: Valvular Heart Disease. Saunders, ed. Elsevier, Philadelphia.
68. Esposito G, Rapacciuolo A, Naga Prasad SV, Takaoka H, Thomas SA, Koch WJ, Rockman HA. Genetic alterations that inhibit in vivo pressure-overload hypertrophy prevent cardiac dysfunction despite increased wall stress. *Circulation*. 2002;105:85-92.
69. Sano M, Schneider MD. Still stressed out but doing fine. Normalization of wall stress is superfluous to maintaining cardiac function in chronic pressure overload. *Circulation*. 2002;105:8-10.
70. Kupari M, Turto H, Lommi J. Left ventricular hypertrophy in aortic valve stenosis: preventive or promotive of systolic dysfunction and heart failure? *Eur Heart J*. 2005;26:1790-1796.
71. Marcus ML, Doty DB, Hiratzka LF, Wright CB, Eastham CL. Decreased coronary reserve: a mechanism for angina pectoris in patients with aortic stenosis and normal coronary arteries. *N Engl J Med*. 1982;307:1362-1366.
72. Smucker ML, Tedesco CL, Manning SB, Owen RM, Feldman MD. Demonstration of an imbalance between coronary perfusion and excessive load as a mechanism of ischemia during stress in patients with aortic stenosis. *Circulation*. 1988;78:573-582.
73. Baroni M, Maffei S, Terrazzi M, Palmieri C, Paoli F, Biagini A. Mechanisms of regional ischaemic changes during dipyridamole echocardiography in patients with severe aortic valve stenosis and normal coronary arteries. *Heart*. 1996;75:492-497.
74. Julius BK, Spillmann M, Vassalli G, Villari B, Eberli FR, Hess OM. Angina pectoris in patients with aortic stenosis and normal coronary arteries. Mechanisms and pathophysiological concepts. *Circulation*. 1997;95:892-898.

75. Gould KL. Why angina pectoris in aortic stenosis. *Circulation*. 1997;95:790-792.
76. Omran H, Fehske W, Rabahieh R, Hagendorff A, Pizzulli L, Zirbes M, Lüderitz B. Valvular aortic stenosis: risk of syncope. *J Heart Valve Dis*. 1996;5:31-34.
77. Sorgato A, Faggiano P, Aurigemma GP, Rusconi C, Gaasch WH. Ventricular arrhythmias in adult aortic stenosis. Prevalence, mechanisms, and clinical relevance. *Chest*. 1998;113:482-491.
78. Pellikka PA, Sarano ME, Nishimura RA, Malouf JF, Bailey KR, Scott CG, Barnes ME, Tajik AJ. Outcome of 622 adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis during prolonged follow-up. *Circulation*. 2005;111:3290-3295.
79. Stone PH. Management of the patient with asymptomatic aortic stenosis. *J Cardiac Surg*. 1994;9(suppl):139-144.
80. Ross JJJ, Braunwald E. Aortic stenosis. *Circulation*. 1968;37:V61-V67.
81. Chizner MA, Pearle DL, deLeon AC, Jr. The natural history of aortic stenosis in adults. *Am Heart J*. 1980;99:419-424.
82. Turina J, Hess O, Sepulcri F, Krayenbuehl HP. Spontaneous course of aortic valve disease. *Eur Heart J*. 1987;8:471-483.
83. Kennedy KD, Nishimura RA, Holmes DR, Jr., Bailey KR. Natural history of moderate aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 1991;17:313-319.
84. Otto CM. Timing of aortic valve surgery. *Heart*. 2000;84:211-218.
85. Faggiano P, Aurigemma GP, Rusconi C, Gaasch WH. Progression of valvular aortic stenosis in adults: literature review and clinical implications. *Am Heart J*. 1996;132:408-417.
86. Pellikka PA, Nishimura RA, Bailey KR, Tajik AJ. The natural history of adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 1990;15:1012-1017.
87. Kelly TA, Rothbart RM, Morgan Cooper C, Laiser DL, Smucker ML, Gibson RS. Comparison of outcome of asymptomatic to symptomatic patients older than 20 years of age with valvular aortic stenosis. *Am J Cardiol*. 1988;61:123-130.
88. Ross JJr, Braunwald E. Aortic stenosis. *Circulation*. 1968;38:61-67.
89. Frank S, Johnson A, Ross JJJ. Natural history of valvular aortic stenosis. *Br Heart J*. 1973;35:41-46.

90. Schwarz F, Baumann P, Manthey J, Hoffmann M, Schuler G, Mehmel HC, Schmitz W, Kubler W. The effect of aortic valve replacement on survival. *Circulation*. 1982;66:1105-1110.
91. Horstkotte D, Loogen F. The natural history of aortic valve stenosis. *Eur Heart J*. 1988;9 Suppl E:57-64.
92. Braunwald E. On the natural history of severe aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 1990;15:1018-1020.
93. Livanainen AM, Lindroos M, Tilvis R, Heikkila J, Kupari M. Natural history of aortic valve stenosis of varying severity in the elderly. *Am J Cardiol*. 1996;78:97-101.
94. Bonow RO. Valvular heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34:315-317.
95. Bonow RO, Carabello BA, de Leon ACJr, Edmunds LH, Jr., Fedderly BJ, Freed MD, Gaasch WH, McKay CR, Nishimura RA, O'Gara PT, O'Rourke RA, Rahimtoola SH. ACC/AHA 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 (Committee on management of patients with valvular heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32:1486-1588.
96. Hawkins JA, Minich LL, Tani LY, Day RW, Judd VE, Shaddy RE, McGough EC. Late results and reintervention after aortic valvotomy for critical aortic stenosis in neonates and infants. *Ann Thorac Surg*. 1998;65:1758-1762.
97. Litvack F, Jakubowski AT, Buchbinder NA, Eigler N. Lack of sustained clinical improvement in an elderly population after percutaneous aortic valvuloplasty. *Am J Cardiol*. 1988;62:270-275.
98. Davidson CJ, Harrison JK, Pieper KS, Harding M, Hermiller JB, Kisslo K, Pierce C, Bashore TM. Determinants of one-year outcome from balloon aortic valvuloplasty. *Am J Cardiol*. 1991;68:75-80.
99. Kuntz RE, Tosteson AN, Berman AD, Goldman L, Gordon PC, Leonard BM, McKay RG, Diver DJ, Safian RD. Predictors of event-free survival after balloon aortic valvuloplasty. *N Engl J Med*. 1991;325:17-23.
100. O'Neill WW. Predictors of long-term survival after percutaneous aortic valvuloplasty: report of the Mansfield Scientific Balloon Aortic Valvuloplasty Registry. *J Am Coll Cardiol*. 1991;17:193-198.
101. Bernard Y, Etievent J, Mourand JL, Anguenot T, Schiele F, Guseibat M, Bassand JP. Long-term results of percutaneous aortic valvuloplasty compared with aortic valve replacement in patients more than 75 years old. *J Am Coll Cardiol*. 1992;20:796-801.

102. Otto CM, Mickel MC, Kennedy JW, Alderman EL, Bashore TM, Block PC, Brinker JA, Diver D, Ferguson J, Holmes DR, Jr., . Three-year outcome after balloon aortic valvuloplasty. Insights into prognosis of valvular aortic stenosis. *Circulation*. 1994;89:642-650.
103. Rahimtoola SH. Catheter balloon valvuloplasty for severe calcific aortic stenosis: a limited role. *J Am Coll Cardiol*. 1994;23:1076-1078.
104. Lieberman EB, Bashore TM, Hermiller JB, Wilson JS, Pieper KS, Keeler GP, Pierce CH, Kisslo KB, Harrison JK, Davidson CJ. Balloon aortic valvuloplasty in adults: failure of procedure to improve long-term survival. *J Am Coll Cardiol*. 1995;26:1522-1528.
105. Cribier A, Remadi F, Koning R, Rath P, Stix G, Letac B. Emergency balloon valvuloplasty as initial treatment of patients with aortic stenosis and cardiogenic shock. *N Engl J Med*. 1992;326:646.
106. Moreno PR, Jang IK, Newell Jb, Block PC, Palacios IF. The role of percutaneous aortic balloon valvuloplasty in patients with cardiogenic shock and critical aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 1994;23:1071-1075.
107. Eltchaninoff H, Cribier A, Tron C, Anselme F, Koning R, Soyer R, Letac B. Balloon aortic valvuloplasty in elderly patients at high risk for surgery, or inoperable. Immediate and mid-term results. *Eur Heart J*. 1995;16:1079-1084.
108. Melzer C, Gliech V, Baumann G, Theres H. Severe aortic stenosis and reduced ejection fraction: intensive care treatment. *Intensive Care Med*. 2001;27:617.
109. Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, Borenstein N, Tron C, Bauer F, Derumeaux G, Anselme F, Laborde F, Leon MB. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation*. 2002;106:3006-3008.
110. Cribier A, Eltchaninoff H, Tron C, Bauer F, Agatiello C, Sebah L, Bash A, Nusimovici D, Litzler PY, Bessou JP, Leon MB. Early experience with percutaneous transcatheter implantation of heart valve prosthesis for the treatment of end-stage inoperable patients with calcific aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:698-703.
111. Lutter G, Ardehali R, Cremer J, Bonhoeffer P. Percutaneous valve replacement: current state and future prospects. *Ann Thorac Surg*. 2004;78:2199-2206.
112. Harken DE, Soroff HS, Taylor WJ, Lefemin AA, Gupta SK, Lunzer S. Partial and complete prostheses in aortic insufficiency. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1960;40:744-762.
113. Vongpatanasin W, Hillis LD, Lange RA. Prosthetic heart valves. *N Engl J Med*. 1996;335:407-416.

114. Bloomfield P. Choice of heart valve prosthesis. *Heart*. 2002;87:583-589.
115. Rahimtoola SH. Choice of prosthetic heart valve for adult patients. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:893-904.
116. DeWall RA, Qasim N, Carr L. Evolution of mechanical heart valves. *Ann Thorac Surg*. 2000;69:1612-1621.
117. Starr A, Edwards ML. Mitral replacement: Clinical experience with a Ball-Valve prosthesis. *Ann Surg*. 1961;154:726-740.
118. BRAUNWALD NS. It will work: the first successful mitral valve replacement. *Ann Thorac Surg*. 1989;48:S1-S3.
119. Gott VL, Alejo DE, Cameron DE. Mechanical heart valves: 50 years of evolution. *Ann Thorac Surg*. 2003;76:S2230-S2239.
120. Wada J, Komatsu S, Kazui T. Wada-Cutter heart valve: overall experience at the Sapporo Medical College. *Ann Thorac Surg*. 1989;48:S38-S40.
121. Schondube FA, Althoff W, Dorge HC, Voss M, Laufer JL, Chandler JG, Messmer BJ. Prophylactic reoperation for strut fractures of the Bjork-Shiley convexo-concave heart valve. *J Heart Valve Dis*. 1994;3:247-253.
122. van Gorp MJ, Steyerberg EW, van der GY. Decision guidelines for prophylactic replacement of Bjork-Shiley convexo-concave heart valves: impact on clinical practice. *Circulation*. 2004;109:2092-2096.
123. Villafana MA. "It will never work!"--the St. Jude valve. *Ann Thorac Surg*. 1989;48:S53-S54.
124. Liu JS, Lu PC, Lo CW, Lai HC, Hwang NH. An experimental study of steady flow patterns of a new trileaflet mechanical aortic valve. *ASAIO J*. 2005;51:336-341.
125. Daebritz SH, Fausten B, Hermanns B, Schroeder J, Groetzner J, Autschbach R, Messmer BJ, Sachweh JS. Introduction of a flexible polymeric heart valve prosthesis with special design for aortic position. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2004;25:946-952.
126. Ross DN. Homograft replacement of the aortic valve. *Lancet*. 1962;487.
127. Barratt-Boyes BG. Homograft aortic valve replacement in aortic incompetence and stenosis. *Thorax*. 1964;19:131-150.
128. Carpentier A. The concept of bioprosthesis. *Thoraxchir Vask Chir*. 1971;19:379-383.
129. Binet JP, Duran CG, Carpenter A, Langlois J. Heterologous aortic valve transplantation. *Lancet*. 1965;2:1275.

130. Senning A. Fascia lata replacement of aortic valves. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1967;54:465-470.
131. Edwards WS, Karp RB, Robillard D, Kerr AR. Mitral and aortic valve replacement with fascia lata on a frame. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1969;58:854-858.
132. Ionescu MI, Ross DN. Heart-valve replacement with autologous fascia lata. *Lancet.* 1969;2:335-338.
133. Holdefer WF, Edwards WS, Dowling ER. An experimental approach to mitral valve replacement with autologous pericardium. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1968;55:873-881.
134. Ionescu MI, Pakrashi BC, Holden MP, Mary DA, Wooler GH. Results of aortic valve replacement with frame-supported fascia lata and pericardial grafts. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1972;64:340-353.
135. Fadali AM, Ramos MD, Topaz SR, Gott VL. The use of autogenous peritoneum for heart valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1970;60:188-195.
136. Puig LB, Verginelli G, Belotti G, Kawabe L, Frack CC, Pileggi F, Decourt LV, Zerbini EJ. Homologous dura mater cardiac valve. Preliminary study of 30 cases. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1972;64:154-160.
137. Puig LB, Verginelli G, Iryia K, Kawabe L, Bellotti G, Sosa E, Pileggi F, Zerbini EJ. Homologous dura mater cardiac valves. Study of 533 surgical cases. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1975;69:722-728.
138. Vesely I. The evolution of bioprosthetic heart valve design and its impact on durability. *Cardiovasc Pathol.* 2003;12:277-286.
139. Thiene G, Valente M. Calcification of valve bioprostheses: the cardiac surgeon's nightmare. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1994;8:476.
140. Valente M, Bortolotti U, Thiene G. Ultrastructural substrates of dystrophic calcification in porcine bioprosthetic valve failure. *Am J Pathol.* 1985;119:12-21.
141. Pettenazzo E, Deiwick M, Thiene G, Molin G, Glasmacher B, Martignago F, Bottio T, Reul H, Valente M. Dynamic in vitro calcification of bioprosthetic porcine valves: evidence of apatite crystallization. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001;121:500-509.
142. Jaffe WM, Barratt-Boyes BG, Sadri A, Gavine JB, Coverdale HA, Neutze JM. Early follow-up of patients with the Medtronic intact porcine valve. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1989;98:181-192.
143. Yoganathan AP, Eberhardt CE, Walker PG. Hydrodynamic performance of the Medtronic Freestyle Aortic Root Bioprosthesis. *J Heart Valve Dis.* 1994;3:571-580.

144. Thomson DJ, Jamieson WRE, Dumesnil JG, Busse EFG, Peniston CM, Métras J, Abel JG, Sullivan JA, Parrot JCW. Medtronic Mosaic porcine bioprosthesis satisfactory early clinical performance. *Ann Thorac Surg.* 1998;66:S122-S125.
145. Farivar RS, Cohn LH. Hypercholesterolemia is a risk factor for bioprosthetic valve calcification and explantation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;126:969-975.
146. Antonini-Canterin F, Zuppiroli A, Popescu BA, Granata G, Cervesato E, Piazza R, Pavan D, Nicolosi GL. Effect of statins on the progression of bioprosthetic aortic valve degeneration. *Am J Cardiol.* 2003;92:1479-1482.
147. Briand M, Pibarot P, Despres JP, Voisin P, Dumesnil JG, Dagenais F, Mathieu P. Metabolic syndrome is associated with faster degeneration of bioprosthetic valves. *Circulation.* 2006;In press.
148. David TE, Ropchan GC, Butany JW. Aortic valve replacement with stentless porcine bioprostheses. *J Card Surg.* 1988;3:501-505.
149. David TE, Bos J, Rawkowski H. Aortic valve replacement with the Toronto SPV bioprosthesis. *J Heart Valve Dis.* 1992;1:244-248.
150. Collinson J, Henein M, Flather M, Pepper JR, Gibson DG. Valve replacement for aortic stenosis in patients with poor left ventricular function. Comparison of early changes with stented and stentless valves. *Circulation.* 1999;100 (Suppl. II):II-1-II-5.
151. Collinson J, Flather M, Coats AJ, Pepper JR, Henein M. Influence of valve prosthesis type on the recovery of ventricular dysfunction and subendocardial ischaemia following valve replacement for aortic stenosis. *Int J Cardiol.* 2004;97:535-541.
152. Edmunds LH, Jr. Evolution of prosthetic heart valve. *Am Heart J.* 2001;141:849-855.
153. Love CS, Love JW. The autogenous tissue heart valve: current status. *J Cardiac Surg.* 1991;6:499-507.
154. Love JW, Schoen FJ, Breznock EM, Shermer SP, Love CS. Experimental evaluation of an autologous tissue heart valve. *J Heart Valve Dis.* 1992;1:232-241.
155. Gross C, Simon P, Grabenwoger M, Mair R, Sihorsch K, Kypta A, Grimm M, Brucke P. Midterm results after aortic valve replacement with the autologous tissue cardiac valve. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1999;16:533-539.
156. Love JW. Autologous pericardial reconstruction of semilunar valves. *J Heart Valve Dis.* 1998;7:40-47.

157. Al HZ, Al SM, Al SA, Sallehuddin A, 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.
158. Grocott-Mason RM, Lund O, Elwidaa H, Mazhar R, Chandrasakeran V, Mitchell AG, Ilsley C, Khaghani A, Rees A, Yacoub M. Long-term results after aortic valve replacement in patients with congestive heart failure. Homografts vs prosthetic valves. *Eur Heart J.* 2000;21:1698-1707.
159. Ross DN. Replacement of aortic and mitral valves with a pulmonary autograft. *Lancet.* 1967;2:956-958.
160. Briand M, Pibarot P, Dumesnil JG, Cartier P. Mid-term echocardiographic follow-up after Ross operation. *Circulation.* 2000;102:III-10-III-14.
161. de SM, Moshkovitz Y, Butany J, 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.
162. David TE, Omran A, Ivanov J, Armstrong S, de Sa MP, Sonnenberg BD, Webb GN. Dilation of the pulmonary autograft after the Ross procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2000;119:210-220.
163. Al-Halees Z, Pieters F, Qadoura F, Shahid M, Al-Amri M, Al-Fadley F. The Ross procedure is the procedure of choice for congenital aortic valve disease. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2002;123:437-441.
164. Salem DN, Stein PD, Al Ahmad A, Bussey HI, Horstkotte D, Miller N, Pauker SG. Antithrombotic therapy in valvular heart disease--native and prosthetic: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest.* 2004;126:457S-482S.
165. Vesey JM, Otto CM. Complications of prosthetic heart valves. *Curr Cardiol Rep.* 2004;6:106-111.
166. Lester SJ, Heilbron B, Gin K, Dodek A, Jue J. The natural history and rate of progression of aortic stenosis. *Chest.* 1998;113:1109-1114.
167. Carabello BA. Indications for valve surgery in asymptomatic patients with aortic and mitral stenosis. *Chest.* 1995;108:1678-1682.
168. Dumesnil JG, Honos GN, Lemieux M, Beauchemin J. Validation and applications of indexed aortic prosthetic valve areas calculated by Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol.* 1990;16:637-643.
169. Dumesnil JG, Yoganathan AP. Valve prosthesis hemodynamics and the problem of high transprosthetic pressure gradients. *Eur J Cardio-thorac Surg.* 1992;6:S34-S38.

170. Rahimtoola SH. The problem of valve prosthesis-patient mismatch. *Circulation*. 1978;58:20-24.
171. Pibarot P, Honos GN, Durand LG, Dumesnil JG. The effect of prosthesis-patient mismatch on aortic bioprosthetic valve hemodynamic performance and patient clinical status. *Can J Cardiol*. 1996;12:379-387.
172. Pibarot P, Dumesnil JG. Hemodynamic and clinical impact of prosthesis-patient mismatch in the aortic valve position and its prevention. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:1131-1141.
173. Pibarot P, Dumesnil JG, Lemieux M, Cartier P, Metras J, Durand LG. Impact of prosthesis-patient mismatch on hemodynamic and symptomatic status, morbidity and mortality after aortic valve replacement with a bioprosthetic heart valve. *J Heart Valve Dis*. 1998;7:211-218.
174. Yun KL, Jamieson WRE, Khonsari S, Burr LH, Munro AI, Sintek CF. Prosthesis-patient mismatch: hemodynamic comparison of stented and stentless aortic valves. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 1999;11:98-102.
175. Rao V, Jamieson WRE, Ivanov J, Armstrong S, David TE. Prosthesis-patient mismatch affects survival following aortic valve replacement. *Circulation*. 2000;102:III-5-III-9.
176. Milano AD, De CM, Mecozzi G, D'Alfonso A, Sciotti G, Nardi C, Bortolotti U. Clinical outcome in patients with 19-mm and 21-mm St. Jude aortic prostheses: comparison at long-term follow-up. *Ann Thorac Surg*. 2002;73:37-43.
177. Hanayama N, Christakis GT, Mallidi HR, Joyner CD, Femes SE, Morgan CD, Mitoff PR, Goldman Bs. Patient prosthesis mismatch is rare after aortic valve replacement: valve size may be irrelevant. *Ann Thorac Surg*. 2002;73:1822-1829.
178. Mohty D, Girard SE, Malouf JF, Connolly HM, Balley KR, Sarano ME, Miller FA. The Impact of Severe Prosthesis-Patient Mismatch on Longterm Survival in Patients with Small. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:435B.
179. Tasca G, Brunelli F, Cirillo M, DallaTomba M, Mhagna Z, Troise G, Quaini E. Impact of valve prosthesis-patient mismatch on left ventricular mass regression following aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg*. 2005;79:505-510.
180. Botzenhardt F, Eichinger WB, Guenzinger R, Bleiziffer S, Wagner I, Bauernschmitt R, Lange R. Hemodynamic performance and incidence of patient-prosthesis mismatch of the complete supraannular perimount magna bioprosthesis in the aortic position. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2005;53:226-230.
181. Botzenhardt F, Eichinger WB, Bleiziffer S, Guenzinger R, Wagner IM, Bauernschmitt R, Lange R. Hemodynamic comparison of bioprostheses for

- complete supra-annular position in patients with small aortic annulus. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:2054-2060.
182. Del Rizzo DF, Abdoh A, Cartier P, Doty DB, Westaby S. Factors affecting left ventricular mass regression after aortic valve replacement with stentless valves. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 1999;11:114-120.
 183. Ruel M, Rubens FD, Masters RG, Pipe AL, Bedard P, Hendry PJ, Lam BK, Burwash IG, Goldstein WG, Brais MP, Keon WJ, Mesana TG. Late incidence and predictors of persistent or recurrent heart failure in patients with aortic prosthetic valves. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004;127:149-159.
 184. Vincentelli A, Susen S, Le Tourneau T, Six I, Fabre O, Juthier F, Bauters A, Decoene C, Goudemand J, Prat A, Jude B. Acquired von Willebrand syndrome in aortic stenosis. *N Engl J Med.* 2003;349:343-349.
 185. Yoshida K, Tobe S, Kawata M, Yamaguchi M. Acquired and reversible von Willebrand disease with high shear stress aortic valve stenosis. *Ann Thorac Surg.* 2006;81:490-494.
 186. Fernandez J, Chen C, Laub GW, Anderson WA, Brdlik OB, Murphy MM, McGrath LB. Predictive value of prosthetic valve area index for early and late clinical results after valve replacement with the St Jude Medical valve prosthesis. *Circulation.* 1996;94:II-109-II-112.
 187. Medalion B, Blackstone EH, Lytle BW, White J, Arnold JH, Cosgrove DM. Aortic valve replacement: Is valve size important? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2000;119:963-974.
 188. Knez I, Rienmüller R, Maier R, Rehak P, Schröttner B, Mächler H, Anelli-Monti M, Rigler B. Left ventricular architecture after valve replacement due to critical aortic stenosis: an approach to dis-/qualify the myth of valve prosthesis-patient mismatch? *Eur J Cardio-thorac Surg.* 2001;19:797-805.
 189. Blackstone EH, Cosgrove DM, Jamieson WR, Birkmeyer NJ, Lemmer JH, Jr., Miller DC, Butchart EG, Rizzoli G, Yacoub M, Chai A. Prosthesis size and long-term survival after aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;126:783-793.
 190. Koch CG, Khandwala F, Estafanous FG, Loop FD, Blackstone EH. Impact of prosthesis-patient size on functional recovery after aortic valve replacement. *Circulation.* 2005;111:3221-3229.
 191. Muneretto C, Bisleri G, Negri A, Manfredi J. The Concept of Patient-Prosthesis Mismatch. *J Heart Valve Dis.* 2004;13:S59-S62.

192. Pibarot P, Dumesnil JG, Cartier PC, Métras J, Lemieux M. Patient-prosthesis mismatch can be predicted at the time of operation. *Ann Thorac Surg.* 2001;71:S265-S268.
193. Pibarot P, Dumesnil JG, Tasca G. Letter regarding article by Koch et al, «Impact of prosthesis-patient size on functional recovery after aortic valve replacement». *Circulation.* 2005;112:e333.
194. David TE, Armstrong S, Sun Z. Clinical and hemodynamic assessment of the Hancock II bioprosthesis. *Ann Thorac Surg.* 1992;54:661-668.
195. Salomon NW, Okies JE, Krause AH, Page US, Bigelow JC, Colburn LQ. Serial follow-up of an experimental bovine pericardial aortic bioprosthesis. Usefulness of pulsed Doppler echocardiography. *Circulation.* 1991;84:III-140-III-144.
196. Dumesnil JG, LeBlanc MH, Cartier PC, Metras J, Desaulniers D, Doyle DP, Lemieux MD, Raymond G. Hemodynamic features of the freestyle aortic bioprosthesis compared with stented bioprosthesis. *Ann Thorac Surg.* 1998;66:S130-S133.
197. Dossche K, Vanermen H, Daenen W, Pillai R, Konertz W. Hemodynamic performance of the PRIMA™ Edwards stentless aortic xenograft: early results of a multicenter clinical trial. *Thorac Cardiovasc Surg.* 1996;44:11-14.
198. Wiseth R, Hegrenaes L, Rossvoll O, Skjaerpe T, Hatle L. Validity of an early postoperative baseline Doppler recording after aortic valve replacement. *Am J Cardiol.* 1991;67:869-872.
199. Wiseth R, Levang OW, Sande E, Tangen G, Skjaerpe T, Hatle L. Hemodynamic evaluation by Doppler echocardiography of small (≤ 21 mm) prostheses and bioprostheses in the aortic valve position. *Am J Cardiol.* 1992;70:240-246.
200. Koertke H, Seifert D, Drewek-Platena S, Koerfer R. Hemodynamic performance of the Medtronic ADVANTAGE prosthetic heart valve in the aortic position: echocardiographic evaluation at one year. *J Heart Valve Dis.* 2003;12:348-353.
201. Chafizadeh ER, Zoghbi WA. Doppler echocardiographic assessment of the St-Jude medical prosthetic valve in the aortic position using the continuity equation. *Circulation.* 1991;83:213-223.
202. Bach DS, Goldbach M, Sakwa MP, Petracek M, Errett L, Mohr F. Hemodynamics and early performance of the St. Jude Medical Regent aortic valve prosthesis. *J Heart Valve Dis.* 2001;10:436-442.
203. Chambers J, Ely JL. Early postoperative echocardiographic hemodynamic performance of the On-X prosthetic heart valve: a multicenter study. *J Heart Valve Dis.* 1998;7:569-573.

204. Chambers J, Cross J, Deverall P, Sowton E. Echocardiographic description of the CarboMedics bileaflet prosthetic heart valve. *J Am Coll Cardiol*. 1993;21:398-405.
205. Castro LJ, Arcidi JM, Fisher AL, Gaudiani VA. Routine enlargement of the small aortic root: a preventive strategy to minimize mismatch. *Ann Thorac Surg*. 2002;74:31-36.
206. Aka SA, Orhan G, Ünal S, Çelik S, Senay S, Sargin M, Biçer Y, Eren EE. Functional Results in Aortic Root Enlargement. *The Heart Surgery Forum*. 2004;7:E160-E163.
207. Hanania G, Terdjman M, Montely JM, Maroni JP. [Aortic stenosis with left ventricular dysfunction: evaluation and management]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 2002;51:275-281.
208. Rahimtoola S. Severe aortic stenosis with low systolic gradient. The good and bad news. *Circulation*. 2000;101:1892-1894.
209. Rispler S, Rinkevich D, Markiewicz W, Reisner SA. Missed diagnosis of severe symptomatic aortic stenosis. *Am J Cardiol*. 1995;76:728-730.
210. Monin JL, Monchi M, Gest V, Duval-Moulin AM, Dubois-Range JL, Gueret P. Aortic stenosis with severe left ventricular dysfunction and low transvalvular pressure gradients. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:2101-2107.
211. Brogan WC, Grayburn PA, Lange RA, Hillis LD. Prognosis after valve replacement in patients with severe aortic stenosis and a low transvalvular pressure gradient. *J Am Coll Cardiol*. 1993;21:1657-1660.
212. Carabello BA, Green LH, Grossman W, Cohn LH, Koster JK, Collins JJ, Jr. Hemodynamic determinants of prognosis of aortic valve replacement in critical aortic stenosis and advanced congestive heart failure. *Circulation*. 1980;62:42-48.
213. Smucker ML, Manning SB, Stuckey TD, Tyson DL, Nygaard TW, Kron IL. Preoperative left ventricular wall stress, ejection fraction, and aortic valve gradient as prognostic indicators in aortic valve stenosis. *Catheterization and cardiovascular diagnosis*. 1989;17:133-143.
214. Connolly HM, Oh JK, Orszulak TA, Osborn SL, Roger VL, Hodge DO, Bailey KR, Seward JB, Tajik AJ. Aortic valve replacement for aortic stenosis with severe left ventricular dysfunction: prognostic indicators. *Circulation*. 1997;95:2395-2400.
215. Blitz LR, Gorman M, Herrmann HC. Results of aortic valve replacement for aortic stenosis with relatively low transvalvular pressure gradients. *Am J Cardiol*. 1998;81:358-362.
216. Connolly HM, Oh JK, Schaff HV, Roger VL, Osborn SL, Hodge DO, Tajik AJ. Severe aortic stenosis with low transvalvular gradient and severe left ventricular

- dysfunction. Result of aortic valve replacement in 52 patients. *Circulation*. 2000;101:1940-1946.
217. Schwammenthal E, Vered Z, Moshkowitz Y, Rabinowitz B, Ziskind Z, Smolinski AK, Feinberg MS. Dobutamine echocardiography in patients with aortic stenosis and left ventricular dysfunction: predicting outcome as a function of management strategy. *Chest*. 2001;119:1766-1777.
 218. Pereira JJ, Lauer MS, Bashir M, Afridi I, Blackstone EH, Stewart WJ, McCarthy PM, Thomas JD, Asher CR. Survival after aortic valve replacement for severe aortic stenosis with low transvalvular gradients and severe left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:1356-1363.
 219. Monin JL, Quere JP, Monchi M, Petit H, Baleynaud S, Chauvel C, Pop C, Ohlmann P, Lelguen C, Dehant P, Tribouilloy C, Gueret P. Low-gradient aortic stenosis: operative risk stratification and predictors for long-term outcome: a multicenter study using dobutamine stress hemodynamics. *Circulation*. 2003;108:319-324.
 220. Novaro GM, Tiong IY, Pearce GL, Lauer MS, Sprecher DL, Griffin BP. Effect of hydroxymethylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors on the progression of calcific aortic stenosis. *Circulation*. 2001;104:2205-2209.
 221. Monin JL, Gueret P. [Calcified aortic stenosis with left ventricular dysfunction and low transvalvular gradients. Must one reject surgery in certain cases?]. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 2003;96:864-870.
 222. Jackson G, Gibbs CR, Davies MK, Lip GY. ABC of heart failure. Pathophysiology. *BMJ*. 2000;320:167-170.
 223. Braunwald E. Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 1997. Saunders, Philadelphia.
 224. Gunther S, Grossman W. Determinants of ventricular function in pressure-overload hypertrophy in man. *Circulation*. 1979;59:679-688.
 225. Johnson LL, Sciacca RR, Ellis K, Weiss MB, Cannon PJ. Reduced left ventricular myocardial blood flow per unit mass in aortic stenosis. *Circulation*. 1978;57:582-590.
 226. Rajappan K, Rimoldi OE, Dutka DP, Ariff B, Pennell DJ, Sheridan DJ, Camici PG. Mechanisms of coronary microcirculatory dysfunction in patients with aortic stenosis and angiographically normal coronary arteries. *Circulation*. 2002;105:470-476.
 227. Buckberg GD, Fixler DE, Archie JP, Hoffman JI. Experimental subendocardial ischemia in dogs with normal coronary arteries. *Circ Res*. 1972;30:67-81.

228. de Simone G, Roman MJ, Koren MJ, Mensah GA, Ganau A, Devereux RB. Stroke volume/pulse pressure ratio and cardiovascular risk in arterial hypertension. *Hypertension*. 1999;33:800-805.
229. Mitchell GF. Pulse pressure, arterial compliance and cardiovascular morbidity and mortality. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 1999;8:335-342.
230. Sutton-Tyrrell K, Newman A, Simonsick EM, Havlik R, Pahor M, Lakatta E, Spurgeon H, Vaitkevicius P. Aortic stiffness is associated with visceral adiposity in older adults enrolled in the study of health, aging, and body composition. *Hypertension*. 2001;38:429-433.
231. O'Rourke MF, Staessen JA. Clinical applications of arterial stiffness; Definitions and references values. *Am J Hypertens*. 2002;15:426-444.
232. Schram MT, Kostense PJ, Van Dijk RA, Dekker JM, Nijpels G, Bouter LM, Heine RJ, Stehouwer CD. Diabetes, pulse pressure and cardiovascular mortality: the Hoorn Study. *J Hypertens*. 2002;20:1743-1751.
233. Briand M, Dumesnil JG, Kadem L, Tongue AG, Rieu R, Garcia D, Pibarot P. Reduced systemic arterial compliance impacts significantly LV afterload and functions in aortic stenosis: Implications for diagnosis and treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:291-298.
234. Hachicha Z, Dumesnil JG, Bogaty P, Pibarot P. Paradoxical Low Flow, Low Gradient Severe Aortic stenosis Despite Preserved Ejection Fraction Reflects More Severe Disease and Poorer Prognosis: Implications for Diagnosis and Treatment. *Circulation*. 2006.
235. Duncker DJ, Merkus D. Regulation of coronary blood flow. Effect of coronary artery stenosis. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 2004;97:1244-1250.
236. Hoffman JJ. Problems of coronary flow reserve. *Ann Biomed Eng*. 2000;28:884-896.
237. Dimitrow PP, Galderisi M, Rigo F. The non-invasive documentation of coronary microcirculation impairment: role of transthoracic echocardiography. *Cardiovasc Ultrasound*. 2005;3:18.
238. Rajappan K, Rimoldi OE, Camici PG, Bellenger NG, Pennell DJ, Sheridan DJ. Functional changes in coronary microcirculation after valve replacement in patients with aortic stenosis. *Circulation*. 2003;107:3170-3175.
239. Skolidis EI, Parthenakis FI, Patrianakos AP, Hamilos MI, Vardas PE. Regional coronary flow and contractile reserve in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:2027-2032.

240. Pagano D, Townend JN, Parums DV, Bonser RS, Camici PG. Hibernating myocardium: morphological correlates of inotropic stimulation and glucose uptake. *Heart*. 2000;83:456-461.
241. Camici PG, Dutka DP. Repetitive stunning, hibernation, and heart failure: contribution of PET to establishing a link. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2001;280:H929-H936.
242. Camici PG. Positron emission tomography and myocardial imaging. *Heart*. 2000;83:475-480.
243. Kuhl HP, Beek AM, van der Weerd AP, Hofman MB, Visser CA, Lammertsma AA, Heussen N, Visser FC, van Rossum AC. Myocardial viability in chronic ischemic heart disease: comparison of contrast-enhanced magnetic resonance imaging with (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:1341-1348.
244. Ortlepp JR, Schmitz F, Bozoglu T, Hanrath P, Hoffmann R. Cardiovascular risk factors in patients with aortic stenosis predict prevalence of coronary artery disease but not of aortic stenosis: an angiographic pair matched case-control study. *Heart*. 2003;89:1019-1022.
245. Gaziano JM. Global burden of cardiovascular disease. In: Heart disease. Braunwald E, ed. 2005. Elsevier Saunders, Philadelphia, Pennsylvania.
246. Uren NG, Melin JA, De BB, Wijns W, Baudhuin T, Camici PG. Relation between myocardial blood flow and the severity of coronary-artery stenosis. *N Engl J Med*. 1994;330:1782-1788.
247. Lopaschuk GD. Metabolic abnormalities in the diabetic heart. *Heart Fail Rev*. 2002;7:149-159.
248. Avogaro A, Vigili de KS, Negut C, Tiengo A, Scognamiglio R. Diabetic cardiomyopathy: a metabolic perspective. *Am J Cardiol*. 2004;93:13A-16A.
249. Di Carli MF, Hachamovitch R. Should we screen for occult coronary artery disease among asymptomatic patients with diabetes? *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:50-53.
250. Meyer C, Schwaiger M. Myocardial blood flow and glucose metabolism in diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 1997;80:94A-101A.
251. Akasaka T, Yoshida K, Hozumi T, Takagi T, Kaji S, Kawamoto T, Morioka S, Yoshikawa J. Retinopathy identifies marked restriction of coronary flow reserve in patients with diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30:935-941.
252. Di Carli MF, Bianco-Batlles D, Landa ME, Kazmers A, Groehn H, Muzik O, Grunberger G. Effects of autonomic neuropathy on coronary blood flow in patients with diabetes mellitus. *Circulation*. 1999;100:813-819.

253. Fang ZY, Prins JB, Marwick TH. Diabetic cardiomyopathy: evidence, mechanisms, and therapeutic implications. *Endocr Rev.* 2004;25:543-567.
254. Antonini-Canterin F, Huang G, Cervesato E, Faggiano P, Pavan D, Piazza R, Nicolosi GL. Symptomatic aortic stenosis: does systemic hypertension play an additional role? *Hypertension.* 2003;41:1268-1272.
255. Himmelmann A. Hypertension: an important precursor of heart failure. *Blood Press.* 1999;8:253-260.
256. Houghton JL, Prisant LM, Carr AA, von Dohlen TW, Frank MJ. Relationship of left ventricular mass to impairment of coronary vasodilator reserve in hypertensive heart disease. *Am Heart J.* 1991;121:1107-1112.
257. Kozakova M, Ferrannini E, Palombo C. Relation between left ventricular midwall function and coronary vasodilator capacity in arterial hypertension. *Hypertension.* 2003;42:528-533.
258. Kozakova M, de Simone G, Morizzo C, Palombo C. Coronary vasodilator capacity and hypertension-induced increase in left ventricular mass. *Hypertension.* 2003;41:224-229.
259. Rizzoni D, Palombo C, Porteri E, Muiesan ML, Kozakova M, La Canna G, Nardi M, Guelfi D, Salvetti M, Morizzo C, Vittone F, Rosei EA. Relationships between coronary flow vasodilator capacity and small artery remodelling in hypertensive patients. *J Hypertens.* 2003;21:625-631.
260. Bristow MR. Mechanisms of development of heart failure in the hypertensive patient. *Cardiology.* 1999;92 Suppl 1:3-6.
261. Kozakova M, Palombo C, Pratali L, Pittella G, Galetta F, L'abbate A. Mechanisms of coronary flow reserve impairment in human hypertension. An integrated approach by transthoracic and transesophageal echocardiography. *Hypertension.* 1997;29:551-559.
262. Laine H, Raitakari OT, Niinikoski H, Pitkanen OP, Iida H, Viikari J, Nuutila P, Knuuti J. Early impairment of coronary flow reserve in young men with borderline hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32:147-153.
263. Palombo C, Kozakova M, Magagna A, Bigalli G, Morizzo C, Ghiadoni L, Virdis A, Emdin M, Taddei S, L'abbate A, Salvetti A. Early impairment of coronary flow reserve and increase in minimum coronary resistance in borderline hypertensive patients. *J Hypertens.* 2000;18:453-459.
264. Tamborini G, Maltagliati A, Trupiano L, Berna G, Sisillo E, Salvi L, Pepi M. Lowering of blood pressure and coronary blood flow in isolated systolic hypertension. *Coron Artery Dis.* 2001;12:259-265.

265. Otto CM, Burwash IG, Legget ME, Munt BI, Fujioka M, Healy NL, Kraft C, Miyake-Hull CY, Schwaegler RG. Prospective study of asymptomatic valvular aortic stenosis. Clinical, echocardiographic, and exercise predictors of outcome. *Circulation*. 1997;95:2262-2270.
266. Kadem L, Dumesnil JG, Rieu R, Durand LG, Garcia D, Pibarot P. Impact of systemic hypertension on the assessment of aortic stenosis. *Heart*. 2005;91:354-361.
267. Kadem, L., Garcia, D., Durand, L. G., Rieu, R., Dumesnil, J. G., and Pibarot, P. Value and limitations of the peak-to-peak gradient for the evaluation of aortic stenosis. *J Heart Valve Dis* . 2006.
In Press
268. Garcia D, Pibarot P, Dumesnil JG, Sakr F, Durand LG. Assessment of aortic valve stenosis severity: A new index based on the energy loss concept. *Circulation*. 2000;101:765-771.
269. Baumgartner H, Steffenelli T, Niederberger J, Schima H, Maurer G. "Overestimation" of catheter gradients by Doppler ultrasound in patients with aortic stenosis: a predictable manifestation of pressure recovery. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33:1655-1661.
270. Bech-Hanssen O, Gjørtsson P, Houltz E, Wranne B, Ask P, Loyd D, Caidahl K. Net pressure gradients in aortic prosthetic valves can be estimated by Doppler. *J Am Soc Echocardiogr*. 2003;16:858-866.
271. Garcia D, Pibarot P, Landry C, Allard A, Chayer B, Dumesnil JG, Durand LG. Estimation of aortic valve effective orifice area by Doppler echocardiography: effects of valve inflow shape and flow rate. *J Am Soc Echocardiogr*. 2004;17:756-765.
272. Friedrich MG, Schulz-Menger J, Poetsch T, Pilz B, Uhlich F, Dietz R. Quantification of valvular aortic stenosis by magnetic resonance imaging. *Am Heart J*. 2002;144:329-334.
273. John AS, Dill T, Brandt RR, Rau M, Ricken W, Bachmann G, Hamm CW. Magnetic resonance to assess the aortic valve area in aortic stenosis: how does it compare to current diagnostic standards? *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:519-526.
274. Kupfahl C, Honold M, Meinhardt G, Vogelsberg H, Wagner A, Mahrholdt H, Sechtem U. Evaluation of aortic stenosis by cardiovascular magnetic resonance imaging: comparison with established routine clinical techniques. *Heart*. 2004;90:893-901.
275. Hoffmann R, Flachskampf FA, Hanrath P. Planimetry of orifice area in aortic stenosis using multiplane transesophageal echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 1993;22:529-534.

276. Tardif JC, Miller DS, Pandian NG, Schwartz SL, Gordon G, Tierney R, England M, Panza W. Effects of variations in flow on aortic valve area in aortic stenosis based on in vivo planimetry of aortic valve area by multiplane transesophageal echocardiography. *Am J Cardiol*. 1995;76:193-198.
277. Gorlin R, Gorlin SG. Hydraulic formula for calculation of the area of the stenotic mitral valve, other cardiac valves, and central circulatory shunts. *Am Heart J*. 1951;41:1-29.
278. Carabello BA. Advances in the hemodynamic assessment of stenotic cardiac valves. *J Am Coll Cardiol*. 1987;10:912-919.
279. Bache RJ, Wang Y, Jorgensen CR. Hemodynamic effects exercise in isolated valvular aortic stenosis. *Circulation*. 1971;XLIV:1003-1013.
280. Cannon SR, Richards KL, Crawford M. Hydraulic estimation of stenotic orifice area: a correction of the Gorlin formula. *Circulation*. 1985;71:1170-1178.
281. Segal J, Lerner DJ, Miller C, Mitchell RS, Alderman EA, Popp RL. When should Doppler-determined valve area be better than the Gorlin formula?: Variation in hydraulic constants in low flow states. *J Am Coll Cardiol*. 1987;9:1294-1305.
282. Dumesnil JG, Yoganathan AP. Theoretical and practical differences between the Gorlin formula and the continuity equation for calculating aortic and mitral valve areas. *Am J Cardiol*. 1991;67:1268-1272.
283. Martin TW, Moody JMJr, Bird JJ, Slife D, Murgo JP. Effect of exercise on indices of valvular aortic stenosis. *Cathet Cardiovasc Diagn*. 1992;25:265-271.
284. Casale PN, Palacios IF, Abascal VM, Harrell L, Davidoff R, Weyman AE, Fifer MA. Effects of dobutamine on Gorlin and continuity equation valve areas and valve resistance in valvular aortic stenosis. *Am J Cardiol*. 1992;70:1175-1179.
285. Cannon JD, Zile MR, Crawford FA, Carabello BA. Aortic valve resistance as an adjunct to the Gorlin formula in assessing the severity of aortic stenosis in symptomatic patients. *J Am Coll Cardiol*. 1992;20:1517-1523.
286. Burwash IG, Thomas DD, Sadahiro M, Pearlman AS, Verrier ED, Thomas R, Kraft CD, Otto CM. Dependence of Gorlin formula and continuity equation valve areas on transvalvular volume flow rate in valvular aortic stenosis. *Circulation*. 1994;89:827-835.
287. Burwash IG, Pearlman AS, Kraft CD, Miyake-Hull C, Healy NL, Otto CM. Flow dependence of measures of aortic stenosis severity during exercise. *J Am Coll Cardiol*. 1994;24:1342-1350.
288. Voelker W, Reul H, Nienhaus G, Stelzer T, Schmitz B, Steegers A, Karsch KR. Comparison of valvular resistance, stroke work loss, and Gorlin valve area for

- quantification of aortic stenosis. An in vitro study in a pulsatile aortic flow model. *Circulation*. 1995;91:1196-1204.
289. Tardif JC, Rodriguez AG, Hardy JF, Leclerc Y, Petitclerc R, Mongrain R, Mercier LA. Simultaneous determination of aortic valve area by the Gorlin formula and by transesophageal echocardiography under different transvalvular flow conditions. Evidence that anatomic aortic valve area does not change with variations in flow in aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29:1296-1302.
290. Teirstein P, Yeager M, Yock PG, Popp RL. Doppler echocardiographic measurement of aortic valve area in aortic stenosis: A noninvasive application of the Gorlin formula. *J Am Coll Cardiol*. 1986;8:1059-1065.
291. Zoghbi WA, Farmer KL, Soto JG, Nelson JG, Quinones MA. Accurate noninvasive quantification of stenotic aortic valve area by Doppler echocardiography. *Circulation*. 1986;73:452-459.
292. Oh JK, Taliercio CP, Holmes DRJ, Reeder GS, Bailey KR, Seward JB, Tajik AJ. Prediction of the severity of aortic stenosis by Doppler aortic valve area determination: Prospective Doppler-catheterization correlation in 100 patients. *J Am Coll Cardiol*. 1988;11:1227-1234.
293. Otto CM, Pearlman AS. Doppler echocardiography in adults with symptomatic aortic stenosis. *Arch Intern Med*. 1988;148:2553-2560.
294. Chambers JB, Sprigings DC, Cochrane T, Allen J, Morris R, Black MM, Jackson G. Continuity equation and Gorlin formula compared with directly observed orifice area in native and prosthetic aortic valves. *Br Heart J*. 1992;67:193-199.
295. Otto CM, Pearlman AS, Kraft CD, Miyake-Hull CY, Burwash IG, Gardner CJ. Physiologic changes with maximal exercise in asymptomatic valvular aortic stenosis assessed by Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 1992;20:1160-1167.
296. deFilippi CR, Willett DL, Brickner E, Appleton CP, Yancy CW, Eichhorn EJ, Grayburn PA. Usefulness of dobutamine echocardiography in distinguishing severe from nonsevere valvular aortic stenosis in patients with depressed left ventricular function and low transvalvular gradients. *Am J Cardiol*. 1995;75:191-194.
297. Rask LP, Karp KH, Eriksson NP. Flow dependence of the aortic valve area in patients with aortic stenosis: assessment by application of the continuity equation. *J Am Soc Echocardiogr*. 1996;9:295-299.
298. Chambers JB, Wang Z, Cooke RA, Black MM. A comparison of valve resistance, the continuity equation, and the Gorlin formula against directly observed orifice area in bioprosthetic valves in the mitral position: An in vitro study. *J Heart Valve Dis*. 1996;5:136-143.

299. Blitz LR, Herrmann HC. Hemodynamic assessment of patients with low-flow, low-gradient valvular aortic stenosis. *Am J Cardiol*. 1996;78:657-661.
300. Bermejo J, Garcia-Fernandez MA, Torrecilla EG, Bueno H, Moreno M, San Roman D. Effects of dobutamine on Doppler echocardiographic indexes of aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 1996;28:1206-1213.
301. Lin SS, Roger VL, Pascoe R, Seward JB, Pellikka PA. Dobutamine stress Doppler hemodynamics in patients with aortic stenosis: feasibility, safety, and surgical correlations. *Am Heart J*. 1998;136:1010-1016.
302. Shively BK, Charlton GA, Crawford MH, Chaney RK. Flow dependence of valve area in aortic stenosis: Relation to valve morphology. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31:654-660.
303. DeGroff CG, Shandas R, Valdes-Cruz L. Analysis of the effect of flow rate on the Doppler continuity equation for stenotic orifice area calculation. A numerical study. *Circulation*. 1998;97:1597-1605.
304. Burwash IG, Hay KM, Chan KL. Hemodynamic stability of valve area, valve resistance and stroke work loss in aortic stenosis: A comparative analysis. *J Am Soc Echocardiogr*. 2002;15:814-822.
305. Dumont Y, Arsenault M. An alternative to standard continuity equation for the calculation of aortic valve area by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2003;16:1309-1315.
306. Pibarot P, Dumesnil JG. Prosthesis-patient mismatch: definition, clinical impact, and prevention. *Heart*. 2005.
307. DOW JW, LEVINE HD, . Studies of congenital heart disease; uncomplicated pulmonic stenosis. *Circulation*. 1950;1:267-287.
308. SILBER EN, GROSSMAN N, KATZ LN. Dynamics of isolated pulmonary stenosis. *Am J Med*. 1951;10:21-26.
309. RODRIGO FA. Estimation of valve area and valvular resistance; a critical study of the physical basis of the methods employed. *Am Heart J*. 1953;45:1-12.
310. Ford LE, Feldman T, Chiu YC, Carroll JD. Hemodynamic resistance as a measure of functional impairment in aortic valvular stenosis. *Circ Res*. 1990;66:1-7.
311. Ford LE, Feldman T, Carroll JD. Valve resistance. *Circulation*. 1994;89:893-895.
312. Green GR, Miller DC. Continuing dilemmas concerning aortic valve replacement in patients with advanced left ventricular systolic dysfunction. *J Heart Valve Dis*. 1997;6:562-579.

313. Takeda S, Rimington H, Chambers J. The relation between transaortic pressure difference and flow during dobutamine stress echocardiography in patients with aortic stenosis. *Heart*. 1999;82:11-14.
314. Abraham T, Grayburn PA. Clinical assessment of low gradient aortic stenosis. *Am J Cardiol*. 1998;May/June:77-79.
315. Ho PP, Pauls GL, Lamberton DF, Portnoff JS, Pai RG, Shah PM. Doppler derived aortic valve resistance in aortic stenosis: Its hemodynamic validation. *J Heart Valve Dis*. 1994;3:283-287.
316. Tsai CH, Lee TM, Wang CH, Hsu KL, Liao CS, Lee YT, Chu SH. Effects of dobutamine on aortic valve indexes in asymptomatic patients with bileaflet mechanical prostheses in the aortic valve position. *Am J Cardiol*. 1997;79:1546-1549.
317. Eriksson MJ, Rosfors S, Radegran K, Brodin LA. Effects of exercise on Doppler-derived pressure difference, valve resistance, and effective orifice area in different aortic valve prostheses of similar size. *Am J Cardiol*. 1999;83:619-622.
318. Roger VL, Seward JB, Bailey KR, Oh JK, Mullany CJ. Aortic valve resistance in aortic stenosis: Doppler echocardiographic study and surgical correlation. *Am Heart J*. 1997;134:924-929.
319. Antonini-Canterin F, Faggiano P, Zanuttini D, Ribichini D. Is aortic valve resistance more clinically meaningful than valve area in aortic stenosis? *Heart*. 1999;82:9-10.
320. Tobin JR, Rahimtoola SH, Blundell PE, Swan HJC. Percentage of left ventricular stroke work loss: A simple hemodynamic concept for estimation of severity in valvular aortic stenosis. *Circulation*. 1967;35:868-879.
321. Bermejo J, Odreman R, Feijoo J, Moreno MM, Gomez-Moreno P, Garcia-Fernandez MA. Clinical efficacy of Doppler-echocardiographic indices of aortic valve stenosis: a comparative test-based analysis of outcome. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:142-151.
322. Sprigings DC, Chambers JB, Cochrane T, Allen J, Jackson G. Ventricular stroke work loss: Validation of a method of quantifying the severity of aortic stenosis and derivation of an orifice formula. *J Am Coll Cardiol*. 1990;16:1608-1614.
323. Rosenhek R, Binder T, Porenta G, Lang I, Christ G, Schemper M, Maurer G, Baumgartner H. Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2000;343:611-617.
324. Messika-Zeitoun D, Aubry MC, Detaint D, Bielik LF, Peyser PA, Sheedy PF, Turner ST, Breen JF, Scott C, Tajik AJ, Enriquez-Sarano M. Evaluation and clinical

- implications of aortic valve calcification measured by electron-beam computed tomography. *Circulation*. 2004;110:356-362.
325. Chambers J, Rajani R, Hankins M, Cook R. The peak to mean pressure decrease ratio: a new method of assessing aortic stenosis. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005;18:674-678.
326. Bonow RO, Carabello BA, de Leon ACJr, Edmunds LH, Jr., Fedderly BJ, Freed MD, Gaasch WH, McKay CR, Nishimura RA, O'Gara PT, O'Rourke RA, Rahimtoola SH. Guidelines for the management of patients with valvular heart disease. Executive summary, A report of the American College of Cardiology/American Heart association task force on practice guidelines (Committee on management of patients with valvular heart disease). *Circulation*. 1998;98:1949-1984.
327. Smith RL, Larsen D, Crawford MH, Shively BK. Echocardiographic predictors of survival in low gradient aortic stenosis. *Am J Cardiol*. 2000;86:804-807.
328. Monin JL. Échographie de stress et valvulopathies. *Archives des maladies du coeur et des vaisseaux*. 2005;98:15-20.
329. Nishimura RA, Grantham JA, Connolly HM, Schaff HV, Higano ST, Holmes DR, Jr. Low-output, low-gradient aortic stenosis in patients with depressed left ventricular systolic function: the clinical utility of the dobutamine challenge in the catheterization laboratory. *Circulation*. 2002;106:809-813.
330. Zuppiroli A, Mori F, Olivotto I, Castelli G, Favilli S, Dolara A. Therapeutic implications of contractile reserve elicited by dobutamine echocardiography in symptomatic, low-gradient aortic stenosis. *Ital Heart J*. 2003;4:264-270.
331. Pop C, Metz D, Tassan-Mangina S, Nazeyrollas P, Jamet B, Maes D, Jennesseaux C, Chapoutot L, Baehrel B, Elaerts J. Apport de l'échocardiographie doppler sous dobutamine dans le rétrécissement aortique serré avec dysfonction ventriculaire gauche. *Archives des maladies du coeur et des vaisseaux*. 1999;92:1487-1493.
332. Grayburn PA, Eichhorn EJ. Dobutamine challenge for low-gradient aortic stenosis. *Circulation*. 2002;106:763-765.
333. Rahimtoola SH. The year in valvular heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:491-504.
334. Geleijnse ML, Fioretti PM, Roelandt JR TC. Methodology, feasibility, safety and diagnostic accuracy of dobutamine stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30:595-606.
335. Naqvi TZ, Goel RK, Forrester JS, Siegel RJ. Myocardial contractile reserve on dobutamine echocardiography predicts late spontaneous improvement in cardiac

- function in patients with recent onset idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 1999;34:1537-1544.
336. Wahi S, Haluska B, Pasquet A, Case C, Rimmerman CM, Marwick TH. Exercise echocardiography predicts development of left ventricular dysfunction in medically and surgically treated patients with asymptomatic severe aortic regurgitation. *Heart.* 2000;84:606-614.
 337. Rocchi G, Poldermans D, Bax JJ, Rambaldi R, Boersma E, Elhendy A, van der MP, Vletter W, Roelandt JR. Usefulness of the ejection fraction response to dobutamine infusion in predicting functional recovery after coronary artery bypass grafting in patients with left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol.* 2000;85:1440-1444.
 338. Pasquet A, Lauer MS, Williams MJ, Secknus MA, Lytle B, Marwick TH. Prediction of global left ventricular function after bypass surgery in patients with severe left ventricular dysfunction. Impact of pre-operative myocardial function, perfusion, and metabolism. *Eur Heart J.* 2000;21:125-136.
 339. Schinkel AF, Vourvouri EC, Bax JJ, Boomsma F, Bountiokos M, Rizzello V, Biagini E, Agricola E, Elhendy A, Roelandt JR, Poldermans D. Relation between left ventricular contractile reserve during low dose dobutamine echocardiography and plasma concentrations of natriuretic peptides. *Heart.* 2004;90:293-296.
 340. Quere JP, Monin JL, Levy F, Petit H, Baleynaud S, Chauvel C, Pop C, Ohlmann P, Lelguen C, Dehant P, Gueret P, Tribouilloy C. Influence of preoperative left ventricular contractile reserve on postoperative ejection fraction in low-gradient aortic stenosis. *Circulation.* 2006;113:1738-1744.
 341. Lange RA, Hillis LD. Dobutamine stress echocardiography in patients with low-gradient aortic stenosis. *Circulation.* 2006;113:1718-1720.
 342. Omran H, Schmidt H, Hackenbroch M, Illien S, Bernhardt P, von der RG, Fimmers R, Flacke S, Layer G, Pohl C, Luderitz B, Schild H, Sommer T. Silent and apparent cerebral embolism after retrograde catheterisation of the aortic valve in valvular stenosis: a prospective, randomised study. *Lancet.* 2003;361:1241-1246.
 343. Byrne JG, Leacche M, Unic D, Rawn JD, Simon DI, Rogers CD, Cohn LH. Staged initial percutaneous coronary intervention followed by valve surgery ("hybrid approach") for patients with complex coronary and valve disease. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:14-18.
 344. Emond M, Mock MB, Davis KB, Fisher LD, Holmes DR, Jr., Chaitman BR, Kaiser GC, Alderman E, Killip T, III. Long-term survival of medically treated patients in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) Registry. *Circulation.* 1994;90:2645-2657.

345. Cribier A, Savin T, Saoudi N, Rocha P, Berland J, Letac B. Percutaneous transluminal valvuloplasty of acquired aortic stenosis in elderly patients: an alternative to valve replacement? *Lancet*. 1986;1:63-67.
346. Safian RD, Berman AD, Diver DJ, McKay LL, Come PC, Riley MF, Warren SE, Cunningham MJ, Wyman RM, Weinstein JS. Balloon aortic valvuloplasty in 170 consecutive patients. *N Engl J Med*. 1988;319:125-130.
347. Saia F, Marzocchi A, Marrozzini C, Ortolani P, Palmerini T, Sbarzaglia P, Branzi A. Emergency balloon aortic valvuloplasty in patients with critical aortic stenosis presenting with cardiogenic shock. *Ital Heart J*. 2005;6:420-423.
348. Agarwal A, Kini AS, Attanti S, Lee PC, Ashtiani R, Steinheimer AM, Moreno PR, Sharma SK. Results of repeat balloon valvuloplasty for treatment of aortic stenosis in patients aged 59 to 104 years. *Am J Cardiol*. 2005;95:43-47.
349. Bauer F, Eltchaninoff H, Tron C, Lesault PF, Agatiello C, Nercolini D, Derumeaux G, Cribier A. Acute improvement in global and regional left ventricular systolic function after percutaneous heart valve implantation in patients with symptomatic aortic stenosis. *Circulation*. 2004;110:1473-1476.
350. Cribier A, Eltchaninoff H, Tron C, Bauer F, Agatiello C, Nercolini D, Tapiero S, Litzler PY, Bessou JP, Babaliaros V. Treatment of calcific aortic stenosis with the percutaneous heart valve: mid-term follow-up from the initial feasibility studies: the French experience. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:1214-1223.
351. Feldman T. Percutaneous valve repair and replacement: challenges encountered, challenges met, challenges ahead. *Circulation*. 2006;113:771-773.
352. Webb JG, Chandavimol M, Thompson CR, Ricci DR, Carere RG, Munt BI, Buller CE, Pasupati S, Lichtenstein S. Percutaneous aortic valve implantation retrograde from the femoral artery. *Circulation*. 2006;113:842-850.
353. Quaden R, Attmann T, Boening A, Cremer J, Lutter G. Percutaneous aortic valve replacement: resection before implantation. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2005;27:836-840.
354. Lutter G, Kuklinski D, Berg G, Von Samson P, Martin J, Handke M, Uhrmeister P, Beyersdorf F. Percutaneous aortic valve replacement: an experimental study. I. Studies on implantation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2002;123:768-776.
355. Vassiliades TA, Jr., Block PC, Cohn LH, Adams DH, Borer JS, Feldman T, Holmes DR, Laskey WK, Lytle BW, Mack MJ, Williams DO. The clinical development of percutaneous heart valve technology: a position statement of the Society of Thoracic Surgeons (STS), the American Association for Thoracic Surgery (AATS), and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI) Endorsed by the American College of Cardiology Foundation (ACCF) and the American Heart Association (AHA). *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:1554-1560.

356. Vahanian A, Palacios IF. Percutaneous approaches to valvular disease. *Circulation*. 2004;109:1572-1579.
357. Monin JL, Gueret P. Rôle de l'hémodynamique Doppler de stress dans la prise en charge des rétrécissements aortiques avec dysfonction ventriculaire gauche. *Annales de cardiologie et d'angéiologie*. 2005;54:107-111.
358. Khot UN, Novaro GM, Popovic ZB, Mills RM, Thomas JD, Tuzcu EM, Hammer D, Nissen SE, Francis GS. Nitroprusside in critically ill patients with left ventricular dysfunction and aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2003;348:1756-1763.
359. Zile MR, Gaasch WH. Heart failure in aortic stenosis- improving diagnosis and treatment. *N Engl J Med*. 2003;348:1735-1736.
360. Popovic ZB, Khot UN, Novaro GM, Casas F, Greenberg NL, Garcia MJ, Francis GS, Thomas JD. Effects of sodium nitroprusside in aortic stenosis associated with severe heart failure: pressure-volume loop analysis using a numerical model. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005;288:H416-H423.
361. Smits JM, De Meester J, Deng MC, Scheld HH, Hummel M, Schoendube F, Haverich A, Vanhaecke J, van Houwelingen HC. Mortality rates after heart transplantation: how to compare center-specific outcome data? *Transplantation*. 2003;75:90-96.
362. Paul S, Mihaljevic T, Rawn JD, Cohn LH, Byrne JG. Aortic valve replacement in patients with severely reduced left ventricular function. *Cardiology*. 2004;101:7-14.
363. Carabello BA. Is it ever too late to operate on the patient with valvular heart disease? *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:376-383.
364. David TE. Surgery of the aortic valve. *Curr problem in surgery*. 1999;36:421-504.
365. Jamieson WR, Edwards FH, Schwartz M, Bero JW, Clark RE, Grover FL. Risk stratification for cardiac valve replacement. National Cardiac Surgery Database. Database Committee of The Society of Thoracic Surgeons. *Ann Thorac Surg*. 1999;67:943-951.
366. Alexander KP, Anstrom KJ, Muhlbaier LH, Grosswald RD, Smith PK, Jones RH, Peterson ED. Outcomes of cardiac surgery in patients > or = 80 years: results from the National Cardiovascular Network. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35:731-738.
367. Edwards FH, Peterson ED, Coombs LP, DeLong ER, Jamieson WR, Shroyer ALW, Grover FL. Prediction of operative mortality after valve replacement surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:885-892.
368. Mehta RH, Bruckman D, Das S, Tsai T, Russman P, Karavite D, Monaghan H, Sonnad S, Shea MJ, Eagle KA, Deeb GM. Implications of increased left ventricular

- mass index on in-hospital outcomes in patients undergoing aortic valve surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001;122:919-928.
369. Pibarot P, Dumesnil JG, Jobin J, Cartier P, Honos G, Durand LG. Hemodynamic and physical performance during maximal exercise in patients with an aortic bioprosthetic valve. Comparison of stentless versus stented bioprostheses. *J Am Coll Cardiol.* 1999;34:1609-1617.
370. Durand LG, Garcia D, Sakr F, Sava H, Cimon R, Pibarot P, Fenster A, Dumesnil JG. A new flow model for Doppler ultrasound study of prosthetic heart valves. *J Heart Valve Dis.* 1999;8:85-95.
371. Rassi A, Crawford MH, Richards KL, Miller JF. Differing mechanisms of exercise flow augmentation at the mitral and aortic valves. *Circulation.* 1988;77:543-551.
372. Pibarot P, Dumesnil JG, Jobin J, Lemieux M, Honos G, Durand LG. Usefulness of the indexed effective orifice area at rest in predicting an increase in gradient during maximum exercise in patients with a bioprosthesis in the aortic valve position. *Am J Cardiol.* 1999;83:542-546.
373. Baumgartner H, Khan S, DeRobertis M, Czer L, Maurer G. Discrepancies between Doppler and catheter gradients in aortic prosthetic valves in vitro. A manifestation of localized gradients and pressure recovery. *Circulation.* 1990;82:1467-1475.
374. Voelker W, Reul H, Stelzer T, Schmidt A, Karsch KR. Pressure recovery in aortic stenosis: an in vitro study in a pulsatile flow model. *J Am Coll Cardiol.* 1992;20:1585-1593.
375. Otto CM. Echocardiographic evaluation of valvular heart disease. In: Valvular heart disease. Otto CM, ed. 1999. W.B. Saunders Company, Philadelphia.
376. Schoepfoerster R, Chandran KB. Effect of systolic flow rate on the prediction of effective prosthetic valve orifice area. *J Biomechanics.* 1989;22:705-715.
377. Baumgartner H, Khan SS, DeRobertis M, Czer LS, Maurer G. Doppler assessment of prosthetic valve orifice area. An in vitro study. *Circulation.* 1992;85:2275-2283.
378. Roger VL. Left ventricular function in aortic stenosis: a clinical review. *J Heart Valve Dis.* 1995;4 (Suppl.II):S230-S235.
379. Blais C, Pibarot P, Dumesnil JG, Garcia D, Chen D, Durand LG. Comparison of valve resistance with effective orifice area regarding flow dependence. *Am J Cardiol.* 2001;1:45-52.
380. Bermejo J, Rojo-Alvarez JL, Antoranz JC, Abel M, Burwash IG, Yotti R, Moreno M, Garcia-Fernandez MA, Lehmann KG, Otto CM. Estimation of the End of Ejection in Aortic Stenosis. An Unreported Source of Error in the Invasive Assessment of Severity. *Circulation.* 2004;110:1114-1120.

381. Kadem L, Pibarot P, Dumesnil JG, Mouret F, Garitey V, Durand LG, Rieu R. Independent contribution of the left ventricular ejection time to the mean gradient in aortic stenosis. *J Heart Valve Dis.* 2002;11:615-623.
382. Rahimtoola SH. Perspective on valvular heart disease: An update. *J Am Coll Cardiol.* 1989;14:1-23.
383. Blais C, Dumesnil JG, Baillot R, Simard S, Doyle D, Pibarot P. Impact of prosthesis-patient mismatch on short-term mortality after aortic valve replacement. *Circulation.* 2003;108:983-988.
384. Mascherbauer J, Schima H, Rosenhek R, Czerny M, Maurer G, Baumgartner H. Value and limitations of aortic valve resistance with particular consideration of low flow-low gradient aortic stenosis: an in vitro study. *Eur Heart J.* 2004;25:787-793.
385. Burwash IG, Forbes AD, Sadahiro M, Verrier ED, Pearlman AS, Thomas R, Kraft C, Otto CM. Echocardiographic volume flow and stenosis severity measures with changing flow rate in aortic stenosis. *Am J Physiol.* 1993;265:H1734-H1743.
386. Das P, Rimington H, Smeeton N, Chambers J. Determinants of symptoms and exercise capacity in aortic stenosis: a comparison of resting haemodynamics and valve compliance during dobutamine stress. *Eur Heart J.* 2003;24:1254-1263.
387. Edmunds LH, Jr., Clark RE, Cohn LH, Miller C, Weisel RD. Guidelines for reporting morbidity and mortality after cardiac valvular operations. *Ann Thorac Surg.* 1988;46:257-259.
388. STS Adult Cardiac Database - Definition of terms (2.41). Society of Thoracic Surgeons. Chicago, IL. www.sts.org/file/CoreDef241Book.pdf . 2002.
389. Blais C, Burwash IG, Mundigler G, Dumesnil JG, Loho N, Rader F, Baumgartner H, Beanlands RS, Kadem L, Garcia D, Chayer B, Durand LG, Pibarot P. The projected valve area at normal flow rate improves the assessment of stenosis severity in patients with low flow aortic stenosis: The multicenter TOPAS (Truly or Pseudo Severe Aortic Stenosis) study. *Circulation.* 2006;113:711-721.
390. McCully RB, Enriquez-Sarano M, Tajik AJ, Seward JB. Overestimation of severity of ischemic/functional mitral regurgitation by color Doppler jet area. *Am J Cardiol.* 1994;74:790-793.
391. Dujardin KS, Enriquez-Sarano M, Bailey KR, Nishimura RA, Seward JB, Tajik AJ. Grading of mitral regurgitation by quantitative Doppler echocardiography: calibration by left ventricular angiography in routine clinical practice. *Circulation.* 1997;96:3409-3415.

392. Yiu SF, Enriquez-Sarano M, Tribouilloy C, Seward JB, Tajik AJ. Determinants of the degree of functional mitral regurgitation in patients with systolic left ventricular dysfunction: A quantitative clinical study. *Circulation*. 2000;102:1400-1406.
393. Grigioni F, Enriquez-Sarano M, Zehr KJ, Bailey KR, Tajik AJ. Ischemic mitral regurgitation. Long-term outcome and prognostic implications with quantitative Doppler assessment. *Circulation*. 2001;103:1759-1764.
394. Enriquez-Sarano M, Avierinos JF, Messika-Zeitoun D, Detaint D, Capps M, Nkomo V, Scott C, Schaff HV, Tajik AJ. Quantitative determinants of the outcome of asymptomatic mitral regurgitation. *N Engl J Med*. 2005;352:875-883.
395. Antonini-Canterin F, Pavan D, Burelli C, Cassin M, Cervesato E, Nicolosi GL. Validation of the ejection fraction-velocity ratio: a new simplified "function-corrected" index for assessing aortic stenosis severity. *Am J Cardiol*. 2000;86:427-433.
396. Antonini-Canterin F, Huang G, Cervesato E, Faggiano P, Pavan D, Piazza R, Burelli C, Cassin M, Macor F, Zardo F, Nicolosi GL. Reliability of new and old Doppler echocardiographic indexes of the severity of aortic stenosis in patients with a low cardiac output. *Ital Heart J*. 2002;3:248-255.
397. Roberts WC, Ko JM. Relation of weights of operatively excised stenotic aortic valves to preoperative transvalvular peak systolic pressure gradients and to calculated aortic valve areas. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:1847-1855.
398. Fuster RG, Montero Argudo JA, Albarova OG, Sos FH, Lopez SC, Codoner MB, Buendia Minano JA, Albarran IR. Patient-prosthesis mismatch in aortic valve replacement: really tolerable? *Eur J Cardiothorac Surg*. 2005;27:441-449.
399. Ruel M, Al-Faleh H, Kulik A, Chan K, Mesana TG, Burwash IG. Prosthesis-patient mismatch after aortic valve replacement predominantly affects patients with preexisting left ventricular dysfunction: Effect on survival, freedom from heart failure, and left ventricular mass regression. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006;131:1036-1044.
400. Kulik A, Burwash IG, Kapila V, Mesana TG, Ruel M. Long-term outcomes after valve replacement for low-gradient aortic stenosis: impact of prosthesis-patient mismatch. *Circulation*. 2006;114:I553-I558.
401. Dumesnil JG, Pibarot P. Prosthesis-patient mismatch and clinical outcomes: The evidence continues to accumulate. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006;131:952-955.
402. Tasca G, Mhagna Z, Perotti S, Centurini PB, Sabatini T, Amaducci A, Brunelli F, Cirillo M, Dalla Tomba M, Quiani E, Troise G, Pibarot P. Impact of Prosthesis-Patient Mismatch on Cardiac Events and Midterm Mortality After Aortic Valve Replacement in Patients With Pure Aortic Stenosis. *Circulation*. 2006;113:570-576.

403. Mohty-Echahidi D, Malouf JF, Girard SE, Schaff HV, Grill DE, Enriquez-Sarano ME, Miller FA, Jr. Impact of prosthesis-patient mismatch on long-term survival in patients with small St. Jude medical mechanical prostheses in the aortic position. *Circulation*. 2006;113:420-426.
404. Li M, Dumesnil JG, Mathieu P, Pibarot P. Impact of valve prosthesis-patient mismatch on pulmonary arterial pressure after mitral valve replacement. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:1034-1040.