



Progression de la maladie au niveau du ventricule gauche, de la valve aortique et de l'aorte chez les patients avec une bicuspidie valvulaire aortique

Thèse

Mylène Shen

Doctorat en médecine expérimentale
Philosophiæ doctor (Ph. D.)

Québec, Canada

© Mylène Shen, 2020

Progression de la maladie au niveau du ventricule gauche, de la valve aortique et de l'aorte chez les patients avec une bicuspidie valvulaire aortique

Thèse

Mylène Shen

Sous la direction de :

Philippe Pibarot, directeur de recherche
Marie-Annick Clavel, codirectrice de recherche

Résumé

La bicuspidie valvulaire aortique (BAV) est l'anomalie congénitale cardiaque la plus fréquente. Les patients qui en sont atteints sont plus à risque de développer de multiples complications cardiovasculaires au cours de leur vie. Celles-ci peuvent toucher la valve aortique en elle-même, avec le développement de valvulopathies telles que la sténose aortique (SA), mais elles peuvent également toucher l'aorte, avec le développement d'une aortopathie, et/ou le ventricule gauche (VG), avec le développement d'une dysfonction ventriculaire. La SA est la complication cardiovasculaire la plus fréquemment retrouvée chez les patients avec BAV. Elle se caractérise par un épaississement et un remodelage fibro-calcique des feuillets valvulaires qui conduisent à un rétrécissement progressif de l'ouverture de la valve. Comparativement aux patients avec une valve aortique de morphologie normale (valve aortique tricuspide [TAV]), la SA se développe plus précocement chez les patients avec une BAV (10 à 20 ans plus tôt). Ainsi, les patients avec une BAV peuvent développer des complications cardiovasculaires qui se situent sur un large spectre. Certains patients peuvent développer de manière isolée une maladie valvulaire sténosante tandis que d'autres peuvent développer de manière concomitante une aortopathie et/ou une dysfonction ventriculaire gauche.

Cependant, une fois ces dysfonctions initiées et établies, les données et les évidences concernant leur progression restent encore peu nombreuses chez les patients avec une BAV. On assume généralement que ces patients se comportent de la même manière que les patients avec une valve aortique de morphologie normale (TAV) pour un même type d'atteinte, mais ceci n'est peut-être pas vrai. Étant donné qu'il y a encore relativement peu d'études et de données faisant la distinction et comparant de manière systématique la progression des maladies valvulaires, ventriculaires et/ou aortiques entre les patients avec BAV et ceux avec TAV, il est légitime de se demander si les recommandations actuelles sans distinction pour la morphologie de la valve aortique sont valides et suffisantes. En outre, il est aussi légitime de se demander si ces recommandations qui sont principalement établies à partir de données obtenues majoritairement chez des patients avec une TAV peuvent être généralisées aux patients avec une BAV. En effet, à quelques exceptions près, il n'existe actuellement pas de recommandations propres aux patients avec une BAV. Ces derniers suivent généralement les mêmes recommandations que la population générale avec TAV. Les recommandations de prise en charge thérapeutique ne sont donc pas spécifiques, ne sont peut-être pas adaptées et ne tiennent pas compte du fardeau cardiovasculaire global des patients avec une BAV. Or, il est possible que les patients avec une BAV ou un certain sous-groupe de ces patients puissent présenter des atteintes différentes, qui se développent différemment et/ou qui progressent différemment par rapport aux patients avec une TAV.

L'objectif général de mon projet de doctorat est donc d'étudier la présentation et la progression des différentes atteintes cardiovasculaires pouvant affecter les patients avec une BAV, en particulier la sténose aortique, et d'obtenir des déterminants de progression plus adaptés et spécifiques aux patients atteints de BAV.

Abstract

Bicuspid aortic valve (BAV) is the most frequent congenital heart disease. Patients with BAV are at higher risk of developing multiple cardiovascular complications during their life. These dysfunctions can affect the aortic valve itself, with the development of valvular heart diseases such as aortic stenosis (AS), but they can also affect the aorta, with the development of an aortopathy, and/or the left ventricle (LV), with the development of ventricular dysfunction. AS is the most frequent cardiovascular complication associated with BAV. It is characterized by a thickening and a fibrocalcific remodeling of the valvular leaflets which lead to a progressive narrowing of the valvular opening. Compared to patients with a morphologically normal aortic valve, i.e. a tricuspid aortic valve (TAV), AS develops earlier in patients with BAV (10 to 20 years earlier). Thus, patients with BAV can develop cardiovascular dysfunctions that are on a large spectrum. Some patients can develop an isolated AS while others can develop concomitant aortopathy and/or LV dysfunction.

However, once dysfunctions are initiated and established, data and evidence on their progression are few in patients with BAV. We generally assume that these patients behave in the same way as patients with TAV for the same type of dysfunction, but that may not be true. Given that there are quite few studies and data distinguishing and comparing systematically progression of valvular, ventricular and/or aortic diseases progression between patients with BAV and those with TAV, it is legitimate to wonder if current recommendations that do not distinguish for aortic valve morphology are valid and enough. Moreover, it is also legitimate to wonder if these recommendations that are mainly established from data obtained from patients with TAV can be generalized to patients with BAV. Indeed, with very few exceptions, there is currently no specific recommendations to patients with BAV. The latter generally follows the same recommendations than the general population with TAV. The therapeutic management recommendations are thus non-specific, maybe not adapted and do not take into account the global cardiovascular burden of patients with BAV. Yet, it is possible that patients with BAV or a subgroup of these patients can present with different dysfunctions, that develop or progress differently compared to patients with TAV.

The general objective of my PhD project is thus to study the presentation and progression of different cardiovascular dysfunctions that can affect patients with BAV, especially AS, and obtain determinants of progression that are more adapted and specific to patients with BAV.

Table des matières

Résumé	ii
Abstract.....	iv
Table des matières.....	v
Liste des figures.....	xiii
Liste des tableaux.....	xvii
Liste des abréviations.....	xix
Remerciements	xxiii
Avant-propos	xxvii
Introduction.....	1
Chapitre 1. Embryogénèse et anatomie de la valve aortique	6
1.1. Aperçu de la formation de la valve aortique.....	6
1.2. Structure et composition de la valve aortique	8
1.3. La valve aortique bicuspidé.....	13
1.3.1. Développement de la valve aortique bicuspidé	15
1.3.2. Héritabilité de la valve aortique bicuspidé.....	16
1.4. Classification et sous-types de valve aortique bicuspidé.....	17
1.5. Étiologies des différents sous-types de valve aortique bicuspidé	20
1.6. Gènes impliqués dans le développement de la valve aortique bicuspidé.....	21
1.6.1. NOTCH1	22
1.6.2. GATA4, GATA5 et GATA6	23
1.6.3. NOS3.....	24
1.6.4. NKX2.5	24
1.6.5. ADAMTS19.....	24
1.6.6. ROBO4.....	25
1.6.7. FBN1.....	25
1.6.8. ACTA2	26
1.6.9. TGFBR1 et TGFBR2	26
1.7. Problématiques relatives à l'identification de gènes associés ou causaux	27
1.8. Génétique de la valve aortique bicuspidé en fonction du sexe	28
Chapitre 2. La bicuspidie valvulaire aortique : une cardiopathie congénitale complexe	29
2.1. Présentation clinique de la bicuspidie valvulaire aortique.....	29

2.2. Complexité des atteintes associées à la bicuspidie valvulaire aortique	29
2.3. Interaction entre le ventricule gauche, la valve aortique et l'aorte	30
2.4. Maladies valvulaires.....	30
2.4.1. Sténose aortique / Rétrécissement aortique	31
2.4.2. Insuffisance aortique / Régurgitation aortique.....	41
2.4.3. Maladie valvulaire aortique mixte.....	45
2.4.4. Effet du sous-type de valve aortique bicuspide sur le développement des maladies valvulaires	47
2.5. Pathologies de l'aorte	49
2.5.1. Dilatation de l'aorte	50
2.5.2. Dissection aortique	52
2.5.3. Physiopathologie et développement de l'aortopathie associée à la bicuspidie valvulaire aortique	53
2.5.4. Effet du sous-type de valve aortique bicuspide et des maladies valvulaires sur la dilatation de l'aorte	56
2.6. Valve aortique bicuspide et atteintes ventriculaires	58
2.7. Valve aortique bicuspide et atteintes cardiovasculaires selon le sexe.....	59
2.8. Autres anomalies congénitales et syndromes associés à la bicuspidie valvulaire aortique	60
2.8.1. Coarctation de l'aorte	60
2.8.2. Syndrome de Marfan	61
2.8.3. Syndrome de Turner.....	61
2.8.4. Syndrome de Loeys-Dietz	62
2.8.5. Non-compaction du ventricule gauche	62
Chapitre 3. Évaluation et prise en charge des patients présentant une bicuspidie valvulaire aortique	65
3.1. Diagnostic et évaluation de la bicuspidie valvulaire aortique	65
3.1.1. L'auscultation cardiaque.....	65
3.1.2. L'échocardiographie Doppler transthoracique	65
3.1.3. L'échocardiographie Doppler transoesophagienne.....	66
3.1.4. La tomodensitométrie cardiaque	67
3.1.5. L'imagerie par résonance magnétique cardiovasculaire.....	67
3.1.6. Avantages et inconvénients des différentes méthodes pour détecter une valve aortique bicuspide	68

3.2. L'échocardiographie Doppler dans l'évaluation et le suivi des dysfonctions cardiovasculaires associées à la bicuspidie valvulaire aortique	69
3.2.1. Caractéristiques échocardiographiques de la valve aortique bicuspidie.....	70
3.2.2. Évaluation de la sévérité hémodynamique de la sténose aortique	71
3.2.3. Limites des paramètres hémodynamiques évalués par échocardiographie transthoracique dans la sténose aortique.....	75
3.2.4. Évaluation de la sévérité de l'insuffisance aortique	77
3.2.5. Limites des paramètres utilisés dans l'évaluation de l'insuffisance aortique	79
3.2.6. Évaluation de la sévérité de la maladie valvulaire aortique mixte.....	79
3.2.7. Évaluation des diamètres aortiques et de la coarctation de l'aorte	80
3.2.8. Évaluation du ventricule gauche et de sa fonction	81
3.2.9. Déformation longitudinale globale du ventricule gauche	82
3.3. La tomодensitométrie cardiaque dans l'évaluation et le suivi des dysfonctions cardiovasculaires associées à la valve aortique bicuspidie	83
3.3.1. Mesure des diamètres de l'aorte	84
3.3.2. Évaluation des calcifications cardiovasculaires.....	85
3.3.3. Évaluation de l'aire valvulaire aortique par planimétrie	87
3.3.4. Limites de la tomодensitométrie	87
3.3.5. Limites dans l'utilisation du score calcique de la valve aortique	87
3.4. L'imagerie par résonance magnétique cardiovasculaire dans l'évaluation et le suivi des dysfonctions cardiovasculaires associées à la bicuspidie valvulaire aortique.....	88
3.4.1. Mesures des diamètres aortiques	89
3.4.2. Évaluation des volumes et régurgitations	90
3.4.3. Limites de l'imagerie par résonance magnétique.....	90
3.5. Techniques et méthodes d'imagerie en développement.....	90
3.5.1. Évaluation de la fibrose myocardique	90
3.5.2. Évaluation fonctionnelle de l'aorte à l'aide de l'imagerie par résonance magnétique de flux 4D	93
3.5.3. Détection de la microcalcification active à l'aide de la tomographie par émission de positrons couplée à la tomодensitométrie	94
3.5.4. Détection et quantification de la fibrose valvulaire par imagerie par résonance magnétique et tomодensitométrie.....	95
3.6. Recommandations, prise en charge et suivi des patients avec une bicuspidie valvulaire aortique	96
3.6.1. Sténose aortique et insuffisance aortique.....	97

3.6.2. Maladie valvulaire aortique mixte.....	100
3.6.3. Dilatation de l'aorte	102
3.7. Traitements interventionnels chirurgicaux ou percutanés.....	104
3.7.1. Remplacement valvulaire aortique chirurgical	104
3.7.2. Remplacement valvulaire aortique par voie percutanée	106
3.7.3. Choix entre le remplacement valvulaire aortique chirurgical et le remplacement valvulaire aortique par voie percutanée.....	111
3.7.4. Réparation de la valve aortique	112
3.7.5. Remplacement de l'aorte ascendante	113
3.7.6. La procédure de Ross.....	114
Chapitre 4. Évolution des patients avec bicuspidie valvulaire aortique.....	117
4.1. Progression des atteintes valvulaires et répercussions sur le ventricule gauche	117
4.1.1. Sténose aortique.....	117
4.1.2. Insuffisance aortique et maladie valvulaire aortique mixte	119
4.1.3. Dysfonction ventriculaire	122
4.2. Pronostic et survie des patients avec bicuspidie valvulaire aortique.....	124
4.3. L'utilisation de biomarqueurs.....	125
4.3.1. Biomarqueurs dans la sténose aortique.....	125
4.3.2. Biomarqueurs dans l'insuffisance aortique et la maladie valvulaire aortique mixte	125
Chapitre 5. Hypothèses et objectifs	127
5.1. Hypothèses	127
5.1.1. Hypothèse générale	127
5.1.2. Hypothèses spécifiques.....	127
5.2. Objectifs	128
5.2.1. Objectif général	128
5.2.2. Objectifs spécifiques.....	128
Chapitre 6. Article de thèse 1 « Prevalence of Left Ventricle Non-Compaction Criteria in Adult Patients with Bicuspid Aortic Valve versus Healthy Control Subjects »	129
6.1. Résumé	130
6.2. Abstract.....	131
6.3. Key messages	132
6.4. Abbreviations list	133
6.5. Introduction	134

6.6. Methods	135
6.6.1. Population of the study	135
6.6.2. Cardiovascular magnetic resonance (CMR)	135
6.6.3. Identification of LVNC by CMR	136
6.6.4. Statistical analyses	142
6.7. Results	142
6.7.1. Characteristics of the CTL and BAV patients	142
6.7.2. Prevalence of LVNC criteria in BAV patients vs. CTL	144
6.7.3. Sub-analyses in BAV patients with and without valve dysfunction	146
6.7.4. Adjustment for the prevalence of LVNC criteria	149
6.8. Discussion	151
6.8.1. LVNC in the general population	151
6.8.2. BAV and LVNC	151
6.8.3. Limitations of the current methods used for identification of LVNC	152
6.8.4. Clinical implications	153
6.8.5. Study limitations	153
6.9. Conclusion	154
6.10. Acknowledgements	154
6.11. Competing interests	154
Chapitre 7. Article de thèse 2 « Effect of Bicuspid Aortic Valve Phenotype on Progression of Aortic Stenosis »	155
7.1. Résumé	156
7.2. Abstract	157
7.3. Abbreviations	158
7.4. Introduction	159
7.5. Methods	159
7.5.1. Study population	159
7.5.2. Clinical data	160
7.5.3. Doppler echocardiography data	160
7.5.4. MDCT data	160
7.5.5. Study endpoints	161
7.5.6. Statistical analysis	161
7.6. Results	162

7.6.1. Baseline Characteristics of the Study Population	162
7.6.2. Hemodynamic and Anatomic Progression of AS Severity in BAV vs. TAV	164
7.6.3. Association of BAV with Progression of AS after Adjustment for Age and Risk Factors	169
7.6.4. Association of BAV with Aortic Valve Replacement or All-Cause Mortality	171
7.7. Discussion.....	172
7.8. Study Limitations	173
7.9. Conclusion.....	174
7.10. Acknowledgements.....	174
7.11. Disclosures	174
Chapitre 8. Article de thèse 3 « Determinants of Aortic Stenosis Progression in Bicuspid and Tricuspid Aortic Valves »	175
8.1. Résumé	176
8.2. Abstract.....	177
8.3. Introduction	178
8.4. Methods.....	178
8.4.1. Study Population	178
8.4.2. Data Collection	178
8.4.3. Doppler Echocardiography	179
8.4.4. Statistical Analyses.....	179
8.5. Results	180
8.5.1. Study Population	180
8.5.2. Hemodynamic Progression Rate of AS in BAV vs. TAV	183
8.5.3. Factors Associated with Faster AS Progression in BAV vs. TAV	185
8.6. Discussion.....	189
8.7. <i>Clinical Implications</i>	190
8.8. Study Limitations	190
8.9. Conflict Of Interest	191
8.10. Acknowledgements.....	191
Chapitre 9. Article de thèse 4 « Computed Tomography Aortic Valve Calcium Scoring in Patients with Bicuspid Aortic Valve Stenosis »	192
9.1. Résumé	193
9.2. Abstract.....	195
9.3. Abbreviations.....	196

9.4. Introduction	197
9.5. Methods.....	197
9.5.1. Study Population	197
9.5.2. Clinical Data	198
9.5.3. Doppler Echocardiography	198
9.5.4. Computed Tomography.....	199
9.5.5. Statistical Analyses.....	199
9.6. Results	199
9.6.1. Characteristics of the Study Population.....	199
9.6.2. Accuracy of AVC and AVCd to Identify Severe AS in Patients with BAV	202
9.6.3. Sex- and Ethnic-specific Thresholds of AVC and AVCd in Patients with BAV....	205
9.6.4. Prevalence of Severe AVC and Severe AVCd According to Optimal Thresholds in Case of Concordant or Discordant AS Grading.....	207
9.7. Discussion.....	208
9.7.1. AVC and AVCd by CT as a tool to confirm AS severity	208
9.7.2. Severe AVC and AVCd Thresholds According to Valve Phenotype, Sex and Ethnicity	209
9.7.3. Ethnic-Related Differences in Patients with AS and/or with BAV	210
9.8. Study Limitations	210
9.9. Conclusion and Clinical Implications.....	210
9.10. Conflicts of interest	211
Chapitre 10. Discussion et conclusions	212
10.1. La bicuspidie valvulaire aortique et la non-compaction du ventricule gauche	212
10.2. La bicuspidie valvulaire aortique et la progression de la sténose aortique.....	213
10.3. La bicuspidie valvulaire aortique et les déterminants associés avec la progression de la sténose aortique	215
10.4. La bicuspidie valvulaire aortique et les seuils de calcification valvulaire déterminant une sténose aortique sévère	216
10.5. Perspectives d'études dans la bicuspidie valvulaire aortique.....	218
10.5.1. Études génétiques dans le contexte de la bicuspidie valvulaire aortique et de la sténose aortique	218
10.5.2. Études portant sur les mécanismes physiopathologiques de la sténose aortique chez les patients avec bicuspidie valvulaire aortique.....	219
10.5.3. Traitements futurs chez les patients avec bicuspidie valvulaire aortique et sténose aortique	220

10.5.4. Étude de l'aortopathie chez les patients avec une bicuspidie valvulaire aortique	222
10.5.5. Collaboration locale et internationale pour les patients avec bicuspidie valvulaire aortique	223
Conclusion générale	225
Bibliographie	227
Annexe A. Article de revue « Blood, Tissue and Imaging Biomarkers in Calcific Aortic Valve Stenosis: Past, Present and Future »	248
Abstract.....	249
Key points	250
Introduction.....	251
Brief overview of aortic valve stenosis physiopathology.....	251
Biomarkers associated with the aortic valve.....	251
Lipid biomarkers.....	251
Fibrosis and remodelling biomarkers.....	253
Calcification and osteogenic biomarkers	254
Mechanisms leading to myocardial fibrosis and left ventricular dysfunction in aortic valve stenosis.....	255
Circulating biomarkers of myocardial burden and LV dysfunction.....	255
Brain natriuretic peptides	255
High-sensitivity cardiac troponins.....	256
Soluble ST2	257
Growth-differentiation factor-15.....	257
Galectin-3	257
Multimarker approach	258
Emerging circulating biomarkers in aortic valve stenosis.....	258
Circulating microRNAs	258
Long noncoding RNAs	259
Von Willebrand factor	259
Clinical implication and future directions	259
Conclusion.....	260
Acknowledgements.....	260
Financial support and sponsorship.....	260
Conflicts of interest	261
References	262

Liste des figures

INTRODUCTION

Figure 0-1 : Coupe schématique du cœur. 1

CHAPITRE 1

Figure 1-1 : Schéma du cœur en développement et des coussinets endocardiques. 6

Figure 1-2 : Schéma illustrant la provenance des feuillets de la valve aortique et pulmonaire en développement à partir des coussinets endocardiques de la voie d'éjection..... 7

Figure 1-3 : Schéma de la racine aortique et de ses composantes..... 9

Figure 1-4 : Coupe cardiaque montrant les trois feuillets de la valve aortique..... 10

Figure 1-5 : Éléments constitutifs d'un feuillet valvulaire aortique. 10

Figure 1-6 : Schéma (A) et coupe histologique avec une coloration à l'hématoxyline et à l'éosine (B) illustrant la structure et la composition des feuillets de la valve aortique. 11

Figure 1-7 : Schéma montrant l'arrangement de manière concentrique des fibres de collagène de la fibrosa et l'arrangement de manière radiale des fibres d'élastine de la ventricularis..... 12

Figure 1-8 : Photos de valves aortiques pathologiques explantées..... 14

Figure 1-9 : Vues chirurgicales et échocardiographiques des différents sous-types de BAV... 17

Figure 1-10 : Classification de la BAV selon Jilaihawi et al. 20

CHAPITRE 2

Figure 2-1 : Photos des principales étiologies de la sténose aortique..... 32

Figure 2-2 : Schéma représentant les principaux mécanismes impliqués dans le développement de la sténose aortique. 34

Figure 2-3 : Schématisations des adaptations ventriculaires selon la loi de Laplace en réponse à une surcharge de pression ou de volume..... 35

Figure 2-4 : Les différents patrons de remodelage du ventricule gauche. 36

Figure 2-5 : Modélisation des vitesses et patrons de flux aortique passant à travers des modèles de valve aortique bicuspidé et tricuspide. 37

Figure 2-6 : Image échocardiographique d'une insuffisance aortique en vue parasternale long-axe. 41

Figure 2-7 : Proportions de patients avec une BAV et présentant une endocardite infectieuse à streptocoques Viridans, d'origine odontologique, associée avec des complications cardiaques ou associée avec une chirurgie cardiaque..... 45

Figure 2-8 : Mécanismes physiopathologiques impliqués dans la maladie valvulaire aortique mixte. 46

Figure 2-9 : Structure de la paroi de l'aorte. 49

Figure 2-10 : L'aorte et ses différents segments. 50

Figure 2-11 : Dilatation de l'aorte. 51

Figure 2-12 : Classification des types de dissection aortique en fonction de la classification de Stanford et de De Bakey. 52

Figure 2-13 : Schéma illustrant les altérations histopathologiques de la matrice extracellulaire de la paroi aortique chez les patients avec une BAV et une aortopathie associée.	55
Figure 2-14 : Images d'imagerie par résonance magnétique de flux 4D montrant les patrons de flux dans l'aorte de patients avec une BAV et une TAV.	56
Figure 2-15 : Impact du sous-type de BAV sur les patrons de dilatation de l'aorte.	57
Figure 2-16 : Coarctation de l'aorte.	60
Figure 2-17 : Images échocardiographiques montrant une non-compaction du ventricule gauche.....	62

CHAPITRE 3

Figure 3-1 : Images échocardiographiques de valves aortiques en vue court-axe.....	66
Figure 3-2 : Images tomодensitométriques de valves aortiques.	67
Figure 3-3 : Images de résonance magnétique de valves aortiques.	68
Figure 3-4 : Principales vues d'échocardiographie transthoracique.....	70
Figure 3-5 : Images échocardiographiques suggestives d'une BAV.....	71
Figure 3-6 : Mesure de la vélocité transaortique maximale et du gradient transvalvulaire moyen à l'aide du signal Doppler continu en vue apicale 3-chambre à l'échocardiographie transthoracique.	72
Figure 3-7 : Représentation schématique de l'équation de continuité.	73
Figure 3-8 : Représentation schématique de l'aire valvulaire aortique géométrique et de l'aire valvulaire aortique effective.	74
Figure 3-9 : Mesure des diamètres aortiques à l'échocardiographie transthoracique 2D.	80
Figure 3-10 : Mesures à l'échocardiographie transthoracique 2D du diamètre interne du ventricule gauche, du septum interventriculaire et de la paroi postérieure.	81
Figure 3-11 : Images échocardiographiques illustrant l'évaluation de la déformation longitudinale globale du ventricule gauche.....	83
Figure 3-12 : Images tomодensitométriques de l'aorte en coupe transverse.....	84
Figure 3-13 : Mesure du score calcique de la valve aortique par tomодensitométrie.....	85
Figure 3-14 : Coupes de tomодensitométrie illustrant des calcifications sur différentes structures cardiovasculaires.....	86
Figure 3-15 : Exemple de mesure de l'aire valvulaire aortique par planimétrie à la tomодensitométrie.....	87
Figure 3-16 : Images d'imagerie par résonance magnétique de la valve aortique et de l'aorte.	89
Figure 3-17 : Évaluation de la fibrose myocardique.	92
Figure 3-18 : Images d'imagerie par résonance magnétique de flux 4D obtenues chez un sujet sain et un patient avec BAV et sténose aortique légère.....	93
Figure 3-19 : Coupes cardiaques obtenues au niveau de la valve aortique à la tomодensitométrie classique (au-dessus) et fusionnées à la tomographie par émission de positrons (au-dessous). 95	
Figure 3-20 : Algorithme décisionnel pour la prise en charge des patients avec sténose aortique et leur référence en chirurgie selon l'AHA/ACC.	98
Figure 3-21 : Algorithme décisionnel pour la prise en charge des patients avec insuffisance aortique et leur référence en chirurgie selon l'AHA/ACC.	99

Figure 3-22 : Algorithme décisionnel pour l'évaluation et la prise en charge de l'aorte chez les patients avec BAV.	103
Figure 3-23 : Schémas des deux principaux types de prothèses chirurgicales.....	105
Figure 3-24 : Les deux types de bioprothèses implantables lors d'un TAVI.	107
Figure 3-25 : Voies d'accès possibles pour le TAVI.	108
Figure 3-26 : Recommandations pour le type de remplacement valvulaire aortique en fonction du risque chirurgical des patients.....	112
Figure 3-27 : Techniques chirurgicales de remplacement de l'aorte.....	113
Figure 3-28 : Schémas illustrant les principales étapes de la procédure de Ross.....	114

CHAPITRE 4

Figure 4-1 : Proportion de dysfonction du ventricule gauche, définie par une déformation longitudinale globale supérieure à -13.6%, chez des patients avec BAV et en fonction des valvulopathies développées.....	123
Figure 4-2 : Courbes de survie et d'incidence de chirurgies chez les patients avec BAV.....	124

CHAPITRE 6

Figure 6-1 : Patients without (top) and with (bottom) LVNC / hypertrabeculation criteria.	136
Figure 6-2 : Prevalence of CTL and BAV patients with a NC/C ratio >2.0, 2.3 and 2.5 at end-diastole and end-systole.	145
Figure 6-3 : Prevalence of subjects meeting the left ventricle non-compaction (LVNC) criteria.	146
Figure 6-4 : Prevalence of BAV patients with a NC/C ratio >2.0, 2.3 and 2.5 according to the presence of valve dysfunction.....	148

CHAPITRE 7

Figure 7-1 : Two-year hemodynamic progression of aortic stenosis in patients with tricuspid aortic valve and bicuspid aortic valve.	165
Figure 7-2 : Proportion and distribution of patients with a mild, moderate or severe aortic stenosis at baseline and 2-year follow up according to hemodynamic severity (A) and proportion of patients progressing in aortic stenosis severity grade (from mild to moderate, mild to severe or moderate to severe) from baseline to follow-up (B).....	166
Figure 7-3 : Two-year anatomic progression of aortic stenosis in patients with tricuspid aortic valve and bicuspid aortic valve.	167
Figure 7-4 : Proportion and distribution of patients with a non-severe or severe aortic stenosis at baseline and 2-year follow up according to anatomic severity (A) and proportion of patients progressing from non-severe to severe aortic stenosis (from non-severe AVCd to severe AVCd) from baseline to follow-up (B).....	168
Figure 7-5 : Unadjusted (A) and adjusted (B) Kaplan-Meier curves censored at time of aortic valve replacement (AVR) or all-cause death according to aortic valve phenotype (BAV vs. TAV).....	172

CHAPITRE 8

Figure 8-1: Proportion of patients with BAV and TAV in each grade of AS severity at baseline (Panel A) and follow-up (Panel B) and proportion of patients with BAV and TAV progressing for at least one grade of AS severity during follow-up (Panel C).	183
Figure 8-2 : Hemodynamic progression rate of AS according to valve morphology	184
Figure 8-3 : Annualized progression rate of AS according to valve morphology and obesity (Panel A) or diabetes (Panel B).	188

CHAPITRE 9

Figure 9-1 : Study flow chart	202
Figure 9-2 : Receiver Operating Characteristic (ROC) curves and areas under the curve (AUC) according to aortic valve calcification (AVC) and AVC density (AVCd) in the different subgroups of patients with bicuspid aortic valves (BAV).	204
Figure 9-3 : Prevalence of severe AVC and severe AVCd according to optimal thresholds by Clavel et al. and by Shen et al. [present study] in patients with concordant grading severe AS (Panel A) or discordant grading (Panel B) of AS severity at echocardiography.	208

CHAPITRE 10

Figure 10-1 : Schéma récapitulatif des résultats obtenus dans les différentes études de cette thèse et répondants aux différents objectifs de doctorat.	225
---	------------

Liste des tableaux

CHAPITRE 1

Tableau 1-1 : Classification et prévalence des différents sous-types de BAV selon Sievers & Schmidtke.....	18
Tableau 1-2 : Récapitulatif des gènes ayant été associés avec la BAV et/ou les complications cardiovasculaires associées	22

CHAPITRE 3

Tableau 3-1 : Sensibilité et spécificité des différentes modalités d'imagerie pour détecter une valve aortique bicuspidie.	69
Tableau 3-2 : Seuils et grades de sévérité de la sténose aortique en fonction des différents paramètres hémodynamiques.	75
Tableau 3-3 : Grades de sévérité de l'insuffisance aortique en fonction des différents paramètres échocardiographiques.....	78
Tableau 3-4 : Seuils de calcification valvulaire aortique correspondant à une SA sévère.	86
Tableau 3-5 : Recommandations tirées d'Ong & Pibarot pour la prise en charge et la référence en chirurgie des patients avec maladie valvulaire aortique mixte en fonction de la sévérité de la sténose aortique et de l'insuffisance aortique.	100
Tableau 3-6 : Événements à long terme chez des patients ayant subi une procédure de Ross.	116

CHAPITRE 6

Tableau 6-1 : NC/C ratios of control subjects versus bicuspid aortic valve patients in short-axis view, in end-diastole and end-systole.....	137
Tableau 6-2 : NC/C ratios of control subjects versus bicuspid aortic valve patients in 2-Chamber view, in end-diastole and end-systole.....	138
Tableau 6-3 : NC/C ratios of control subjects versus bicuspid aortic valve patients in 4-Chamber view, in end-diastole and end-systole.....	138
Tableau 6-4 : NC/C ratios of bicuspid aortic valve patients according to valve function, in short-axis view, in end-diastole and end-systole.	139
Tableau 6-5 : NC/C ratios of bicuspid aortic valve patients according to valve function, in 2-Chamber view, in end-diastole and end-systole.....	140
Tableau 6-6 : NC/C ratios of bicuspid aortic valve patients according to valve function, in 4-Chamber view, in end-diastole and end-systole.....	141
Tableau 6-7 : Baseline characteristics of the BAV patients and CTL.	143
Tableau 6-8 : Characteristics of subgroups of BAV patients.	147
Tableau 6-9 : Univariable and multivariable analyses of the association between BAV and LVNC criteria.....	150

CHAPITRE 7

Tableau 7-1 : Baseline characteristics of the patients with a tricuspid aortic valve and bicuspid aortic valve.....	163
Tableau 7-2 : Hemodynamic and anatomic progression data in patients with tricuspid aortic valve and bicuspid aortic valve over a 2-year follow-up.....	164
Tableau 7-3 : Univariable and multivariable analyses of the association between BAV and hemodynamic and/or anatomic progression of aortic stenosis.....	170

CHAPITRE 8

Tableau 8-1 : Baseline characteristics of the study population.....	180
Tableau 8-2 : Univariable associations with progression of V_{peak} in patients with BAV and TAV.	186
Tableau 8-3 : Univariable and multivariable linear regression analyses for the progression of V_{peak} in patients with BAV (n=79).....	187
Tableau 8-4 : Univariable and multivariable linear regression analyses for the progression of V_{peak} in patients with TAV (n=208)	187

CHAPITRE 9

Tableau 9-1 : Clinical, Doppler echocardiography and CT characteristics according to ethnicity	200
Tableau 9-2 : Sex-specific thresholds for severe AVC and AVCd in patients with BAV and its subgroups according to ethnicity	206

Liste des abréviations

ACC : American College of Cardiology

AHA : American Heart Association

ApoA1 : apolipoprotéine A1

ApoB : apolipoprotéine B

ARAs : antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II

AS : aortic stenosis

AVA : aire valvulaire aortique / aortic valve area

AVAi : aire valvulaire aortique indexée / indexed aortic valve area

BAV : bicuspid aortic valve / valve aortique bicuspide / bicuspidie valvulaire aortique

BAV D-NC : valve aortique bicuspide avec fusion des feuillets coronarien droit et non-coronarien

BAV G-D : valve aortique bicuspide avec fusion des feuillets coronarien gauche et coronarien droit

BAV G-NC : valve aortique bicuspide avec fusion des feuillets coronarien gauche et non-coronarien

BNP : brain natriuretic peptide / B-type natriuretic peptide / peptide cérébral natriurétique / peptide natriurétique de type B

CCVG : chambre de chasse du ventricule gauche

ECV : volume extracellulaire

ESC: European Society of Cardiology

ETO : échocardiographie Doppler transoesophagienne

ETT : échocardiographie Doppler transthoracique

FDA : Food and Drug Administration

FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche

GLS : global longitudinal strain

GM : gradient transvalvulaire moyen

IA : insuffisance aortique

IECA : inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

IRM : imagerie par résonance magnétique

LDL : low-density lipoprotein

Lp(a) : lipoprotéine (a)
LVEF : left ventricular ejection fraction
MAVD : mixed aortic valve disease / maladie valvulaire aortique mixte
MG : mean transvalvular gradient
MMPs : matrix metalloproteinases / métalloprotéinases matricielles
NT-proBNP : N-terminal-pro hormone BNP
NYHA : New York Heart Association
PCSK9 : proprotéine convertase subtilisine kexine de type 9
PCSK9i : inhibiteurs de la proprotéine convertase subtilisine kexine de type 9
PET : positron emission tomography
PET-CT : tomographie par émission de positons couplée à la tomodensitométrie
RVA : remplacement valvulaire aortique
SA : sténose aortique
TAV : tricuspid aortic valve / valve aortique tricuspide
TAVI : transcatheter aortic valve implantation / implantation de valve aortique percutanée
TAVR : transcatheter aortic valve replacement / remplacement valvulaire aortique percutané
TDM : tomodensitométrie
TEP : tomographie par émission de positons
TIMPs : tissue inhibitors of metalloproteinases / inhibiteurs tissulaires des métalloprotéinases
UA : unités arbitraires
VD : ventricule droit / ventriculaire droit
VG : ventricule gauche / ventriculaire gauche
VECs : valvular endothelial cells / cellules endothéliales valvulaires
VICs : valvular interstitial cells / cellules interstitielles valvulaires
 V_{max} : vélocité transaortique maximale
 V_{peak} : peak aortic jet velocity

*À mes parents pour leur soutien constant et
infaillible! À ma sœur Mélissa et mon frère
Andy pour notre belle aventure commune
au Québec! À toutes ces belles rencontres et
ces bons moments qui m'ont fait grandir et
m'épanouir !*

*« La fleur qui s'épanouit dans l'adversité est
la plus rare et la plus belle de toutes » du
Film Mulan, de Tony Bancroft et Barry
Cook (1998)*

Remerciements

Faire un doctorat implique beaucoup de personnes et cette section n'est vraiment pas de trop pour pouvoir leur adresser quelques mots et pensées, et pour les remercier de leur soutien. Je vais donc profiter de cette section pour remercier les très nombreuses personnes rencontrées durant mes études à Québec et qui ont contribué de près ou de loin à me faire grandir, à enrichir ma vie d'étudiante et à l'aboutissement de cette aventure de quasiment 10 ans au Québec, dont les 4 dernières années ont été consacrées à mes études doctorales.

* * * * *

Je voudrais bien entendu commencer par remercier mon directeur de recherche, Dr. **Philippe Pibarot**, qui m'a tout d'abord accueilli comme stagiaire dans son laboratoire en 2013, à l'époque où je n'étais encore qu'une étudiante au baccalauréat, puis comme étudiante à la maîtrise et enfin comme étudiante au doctorat. Il s'agit de quelqu'un de vraiment exceptionnel aussi bien sur le plan humain que sur le plan scientifique, et qui suscite mon admiration. Il est passionné par ce qu'il fait et est quelqu'un de patient, bienveillant, humble, pédagogue et diplomate. J'ai beaucoup appris dans le laboratoire de Philippe sur le plan scientifique en tant qu'étudiante-chercheuse, mais j'en ressors également grandie en tant que personne de par les riches rencontres que j'ai pu y faire, les opportunités que j'ai pu y saisir et les défis que j'ai su y relever. Toute l'expérience que j'ai acquise me sera certainement très utile dans ma vie et carrière future, donc Philippe, un gros merci à toi pour tout !

Je voudrais ensuite remercier ma co-directrice de recherche, Dre. **Marie-Annick Clavel**, qui constitue un duo de choc avec Philippe. Ensemble, ils créent une belle synergie qui permet aux étudiants d'apprendre, d'avoir une expérience riche en recherche et de s'épanouir dans leurs laboratoires. Merci beaucoup Marie-Annick pour ton aide et ton soutien tout au long de mes études !

J'aimerais également et particulièrement remercier les membres de mon jury de thèse qui ont accepté de prendre de leur temps pour évaluer ma thèse cet été. Merci à vous Dr. **Jonathan Beaudoin**, Dre. **Marie-Ève Piché** et Dr. **Luc Piérard** !

* * * * *

J'aimerais ensuite remercier les différentes personnes que j'ai pu côtoyer quotidiennement au laboratoire et qui m'ont formée, à commencer par le Dr. **Romain Capoulade**, qui m'a supervisée durant mes stages et mes débuts au laboratoire et qui m'a tout appris à mon arrivée. Il y a ensuite **Jocelyn Beauchemin** que j'ai eu la chance de rencontrer et de côtoyer avant qu'il ne prenne sa retraite, et qui m'a patiemment enseignée les bases d'échocardiographie. Un gros merci aussi à la

toute première infirmière de recherche avec qui j'ai eu la chance de travailler, **Martine Poulin**, qui a toujours fait preuve de beaucoup de patience et de douceur à mon égard.

* * * * *

J'aimerais maintenant adresser des remerciements particuliers à l'équipe actuelle de l'étude PROGRESSA, à laquelle j'ai pris part durant ma maîtrise et mon doctorat et qui est aujourd'hui menée par la paire **Martine Fleury - Caroline Dionne**. Merci pour tout et en particulier pour votre bonne humeur quotidienne, votre oreille attentive, vos bons conseils, et surtout pour le travail formidable et indispensable que vous faites, et pour l'aide et le soutien que vous m'avez accordés tout au long de ces années ! Travailler avec vous fut un réel plaisir, de même que les moments partagés en dehors du travail ! Vous allez toutes les deux beaucoup me manquer. Merci également aux différents cardiologues-échographistes associés à l'étude PROGRESSA, en particulier aux Dre **Élisabeth Bédard** et Dre **Marie Arsenault** pour la relecture des échocardiographies de l'étude et l'aide apportée tout au long de ces années.

* * * * *

L'équipe Pibarot est une grande équipe et beaucoup de personnes participent et contribuent à son bon fonctionnement, ainsi qu'à l'ambiance bienveillante qui y règne. J'aimerais donc adresser des remerciements aux différentes professionnelles de recherche (**Yvette Parent, Marielle Boutin, Isabelle Fortin, Lise Beaulieu, Martine Parent, Mireille Goupil, France Gagnon, Alexe Temblay, Renée Paradis et Véronic Tremblay**) pour leur travail et leur aide au quotidien, et aux différent(e)s technologues d'échocardiographie (**Louise Marois, Virginie Bergeron, Céline Boutin, Danielle Tardif, Rémi Bédard, Mathieu Roux et Linda Rouleau**) pour leurs efforts pour nous fournir de belles images d'échocardiographie.

Un merci particulier à **Nancy Côté**, chercheure associée au laboratoire, pour sa gentillesse, ses conseils et son soutien durant tout mon parcours doctoral. Elle est d'une aide précieuse pour les étudiants et contribue fortement à notre réussite. Merci beaucoup Nancy !

* * * * *

Quatre années de doctorat, c'est à la fois court et long en même temps, mais c'est surtout beaucoup d'expériences et de moments partagés avec des collègues-étudiants-amis et aussi beaucoup de moments où l'on se sent moins seul. Parmi les étudiants, j'aimerais particulièrement remercier **Lionel Tastet** et **Anne-Sophie Zenses**, avec qui j'ai fait un gros bout de chemin de doctorat. Merci beaucoup à vous deux pour les moments de partage, pour les discussions autour d'un café, pour les fous rires, mais surtout pour votre écoute et votre soutien durant mes petites galères, et mes hauts et mes bas

d'étudiante au doctorat ! Vous avez vraiment fait preuve d'entraide à mon égard et je vous en remercie infiniment !

Merci aussi aux autres étudiants et stagiaires qui côtoient ou qui ont côtoyé le laboratoire (**Marlène, Marine, Thomas, Jasmine, Jérémy, Louis, Maxime, Macarena, Sébastien, Bin, Saliha, Amélie, Charles, Philipp, Anne-Julie, Félix**), pour la bonne ambiance et pour les très bons moments passés à l'intérieur comme à l'extérieur du laboratoire ! Ces moments d'échange et de camaraderie, notamment lors des *lunchs*, sont des moments que je n'oublierai pas et que j'aurai beaucoup de plaisir à me remémorer !

Eux ne sont plus étudiants, mais les moments passés ensemble ont été tout aussi riches en rires et en apprentissages : je parle bien sûr des nombreux cardiologues-fellows qui sont passés dans l'équipe (**Aziz, Oumhani, Carine, Erwan, MoSa, Ézéquiél, Géraldine, Julien, Laura, Iria, Flavien**). Merci à tous pour vos conseils et votre aide pour mes différents projets, et en particulier pour les supervisions des tests de VO_{2max} ! D'un point de vue plus personnel, j'aimerais adresser des remerciements particuliers à **Erwan, Julien et Laura** ! Merci beaucoup pour votre aide, vos conseils et votre soutien, notamment dans la préparation de ma transition vers les études de médecine en France !

* * * * *

Finalement, j'aimerais aussi remercier les très nombreuses personnes participant et collaborant à nos projets à l'IUCPQ, en commençant par les patients de nos études, **Éric Nadreau et Mickaël Martin** qui font les tests de VO_{2max} au PPMC, les personnes travaillant à la plateforme d'imagerie et le LICA, et enfin les nombreux collaborateurs locaux ou internationaux. Une petite pensée aussi pour tous les étudiants gradués et post-docs que j'ai rencontrés à l'IUCPQ (**Mickaël, Ons, Sandra, Noémie, ...**) et avec qui j'ai eu de nombreuses conversations scientifiques et non-scientifiques dans le tunnel de l'IUCPQ, dans les corridors, ou dans les bus 807 et 13 !

* * * * *

En dehors du laboratoire, j'ai également fais de très belles rencontres locales et internationales, notamment aux résidences universitaires. Merci aux « filles du Lacerte » pour ces repas locaux et internationaux partagés dans les cuisines, pour ces moments partagés loin de nos familles et pour ces sorties en groupe pour découvrir la culture canadienne et québécoise. **Clémence, Denise, Malala, Jouda, Hélène, Virginie, Aasiyah**, je pense entre autres à vous.

Une petite pensée aussi à tous mes amis de Martinique que j'ai quittés après le lycée mais avec qui j'ai toujours beaucoup de plaisir à échanger et à revoir ! Une petite dédicace donc à **Laura, Marlène, Solène, Banry** et **Henri-Jacques** !

* * * * *

Enfin, je ne pourrais pas finir mes remerciements sans penser à ma famille qui a toujours été présente tout en me laissant cette liberté qui me permet de grandir et de m'épanouir ! Un gros MERCI à ma sœur **Mélissa** et à mon frère **Andy** pour nos aventures à Québec, nos bonnes rigolades, nos supers repas ensemble, et pour leur soutien et leurs encouragements dans les moments difficiles ! Un gros MERCI également à **mes parents** ! Je vous suis infiniment reconnaissante de m'avoir toujours soutenue dans tout ce que j'entreprends ! Je suis très chanceuse de vous avoir et je vous aime fort !

* * * * *

À vous tous, un énorme MERCI !

♥♥♥♥♥

Avant-propos

Les travaux réalisés dans le cadre de cette thèse de doctorat ont été effectués au centre de recherche de l'Institut Universitaire de Cardiologie et de Pneumologie de Québec (IUCPQ), dans le laboratoire et sous la direction du Dr. Philippe Pibarot.

Le **premier article** inséré dans cette thèse s'intitule « **Prevalence of Left Ventricle Non-Compaction Criteria in Adult Patients with Bicuspid Aortic Valve versus Healthy Control Subjects** ». Il a été publié dans la revue *Open Heart* en octobre 2018 et l'étudiante en est le premier auteur. Son rôle fut de gérer l'étude, collecter les données, monter la base de données, analyser les données, interpréter et présenter les résultats, et écrire le manuscrit. Ces différentes étapes ont été faites sous la supervision du directeur de recherche, le Dr Philippe Pibarot. Le Dr Romain Capoulade et Lionel Tastet ont participé à la gestion de l'étude et à la collecte de données. Le Dr Ezequiel Guzzetti a participé à la mesure des données d'imagerie par résonance magnétique (IRM). Le Dr Éric Larose a supervisé la collecte des données d'IRM et leur analyse. Les Drs Marie-Annick Clavel, Erwan Salaun, Élisabeth Bédard, Marie Arsenault, Philippe Chetaille, Helena Tizón-Marcos et Florent Le Ven, ainsi que tous les co-auteurs précédemment cités, ont participé à la correction et à la relecture du manuscrit final.

Le **deuxième article** inséré dans cette thèse s'intitule « **Effect of Bicuspid Aortic Valve Phenotype on Progression of Aortic Stenosis** ». Il a été publié dans la revue *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging* en juillet 2020 et l'étudiante en est le premier auteur. Son rôle fut de gérer l'étude, collecter les données, monter la base de données, analyser les données, interpréter et présenter les résultats, et écrire le manuscrit. Ces différentes étapes ont été faites sous la supervision du directeur de recherche, le Dr Philippe Pibarot. Le Dr Romain Capoulade et Lionel Tastet ont participé à la gestion de l'étude et à la collecte de données. Les Drs Marie Arsenault et Élisabeth Bédard sont co-investigatrices de l'étude PROGRESSA et ont participé à la relecture des échocardiographies. Le Dr Marie-Annick Clavel a supervisé la mesure des scores calciques par tomographie à densité de protons. Tous les co-auteurs de l'étude ont participé à la correction et à la relecture du manuscrit final.

Le **troisième article** inséré dans cette thèse s'intitule « **Determinants of Aortic Stenosis Progression in Bicuspid and Tricuspid Aortic Valves** ». Il a été soumis dans la revue *Canadian Journal of Cardiology* en août 2020 et l'étudiante en est le premier auteur. Son rôle fut de gérer l'étude, collecter les données, monter la base de données, analyser les données, interpréter et présenter les résultats, et écrire le manuscrit. Ces différentes étapes ont été faites sous la supervision du directeur

de recherche, le Dr Philippe Pibarot. Le Dr Romain Capoulade et Lionel Tastet ont participé à la gestion de l'étude et à la collecte de données. Les Drs Marie Arsenault et Élisabeth Bédard sont co-investigatrices de l'étude PROGRESSA et ont participé à la relecture des échocardiographies. Le Dr Marie-Annick Clavel ainsi que tous les co-auteurs de l'étude ont participé à la correction et à la relecture du manuscrit final.

Le **quatrième article** inséré dans cette thèse s'intitule « **Computed Tomography Aortic Valve Calcium Scoring in Patients with Bicuspid Aortic Valve Stenosis** ». Il a été soumis dans la revue *JACC: Cardiovascular Imaging* en août 2020 et l'étudiante en est co-premier auteur avec le Dr Jin Kyung Oh. Le rôle de l'étudiante fut de coordonner l'étude, gérer et collecter les données des différents centres participants, monter la base de données, analyser les données, interpréter et présenter les résultats, et écrire le manuscrit. Ces différentes étapes ont été faites sous la supervision du directeur de recherche, le Dr Philippe Pibarot. Les Drs Jin Kyung Oh, Gurpreet K. Singh, Tania Pawade, Ezequiel Guzzetti, Marie-Annick Clavel, Victoria Delgado, Jeroen Bax, Marc R. Dweck, Amr Abbas, Ramy Mando, Mariano Luis Falconi, Diego Perez de Arenaza, Kian Keong Poh, William Kong, Edgar Tay, Gregg Pressman, Daniel Brito et Jae Kwan Song ont participé à la collecte des données. Lionel Tastet a également participé à la collecte des données et à la correction et relecture du manuscrit final, de même que tous les co-auteurs précédemment cités.

L'article placé en **annexe A** s'intitule « **Blood, Tissue and Imaging Biomarkers in Calcific Aortic Valve Stenosis: Past, Present and Future** ». Il a été publié dans la revue *Current Opinion in Cardiology* en mars 2018 et l'étudiante en est co-premier auteur avec Lionel Tastet. Le rôle de l'étudiante, ainsi que celui de Lionel Tastet, étaient de faire la revue de la littérature, trier et sélectionner les articles pertinents et écrire le manuscrit. Les Drs Jutta Bergler-Klein, Philippe Pibarot et Marie-Annick Clavel ont supervisé l'avancée de la revue et ont participé à la relecture du manuscrit final.

Introduction

Le cœur est le premier organe fonctionnel de l'embryon (1). Chez l'adulte, ce muscle a la capacité de battre environ 100 000 fois par jour, c'est-à-dire l'équivalent de 35 millions de battements par année (2). Son rôle, souvent comparé à celui d'une pompe, est d'assurer une circulation sanguine adéquate dans l'organisme. Son fonctionnement optimal repose en grande partie sur le couplage des différentes structures cardiaques, en particulier des trois structures que sont le ventricule gauche (VG), la valve aortique et l'aorte. Ces trois composantes, qui forment un continuum, jouent un rôle majeur puisqu'ensemble elles permettent d'éjecter et de diriger le sang oxygéné dans la circulation systémique, permettant ainsi l'alimentation des organes en oxygène. Ainsi, toute anomalie ou atteinte cardiaque a le potentiel d'altérer le couplage des différentes structures cardiaques et donc le bon fonctionnement du cœur, en particulier si celle-ci touche au continuum formé par le VG, la valve aortique et l'aorte.

La valve aortique est une des quatre valves cardiaques (**Figure 0-1**). Ces dernières s'ouvrent et se ferment au gré des changements de pression entre les différentes cavités cardiaques (entre les oreillettes et les ventricules ou entre les ventricules et les artères), pour permettre au sang de circuler de manière unidirectionnelle. La valve aortique permet le passage du sang entre le VG et l'aorte. Lorsqu'elle fonctionne normalement, elle s'ouvre en systole et permet au sang oxygéné du VG de rejoindre l'aorte, puis la circulation systémique, et elle se referme en diastole pour empêcher un reflux de sang depuis l'aorte vers le VG.

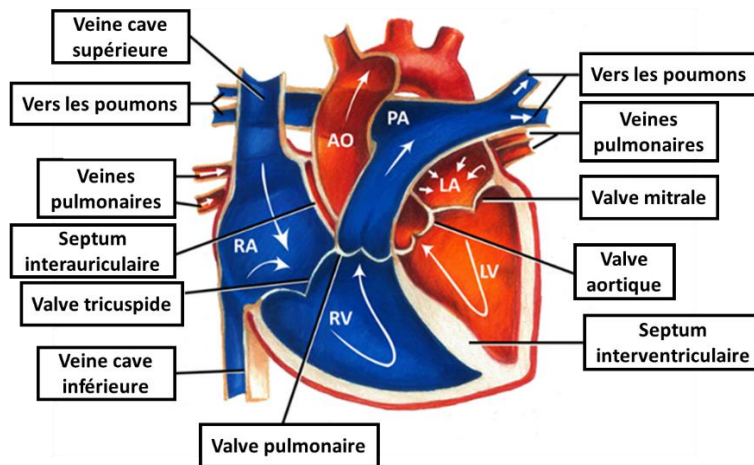


Figure 0-1 : Coupe schématique du cœur.

AO, aorte; LA, oreillette gauche; LV, ventricule gauche; PA, artère pulmonaire; RA, oreillette droite; RV, ventricule droit

Source : <https://pediatricheartspecialists.com/heart-education/14-normal/152-normal-heart-anatomy-and-blood-flow>

Une valve aortique normale est composée de trois feuillets, on dit alors qu'elle est une valve aortique tricuspide (TAV). Cependant, certaines personnes naissent avec une anomalie congénitale de la valve aortique qui au lieu d'avoir trois feuillets, présente un nombre de feuillets différent (valve aortique unicuspid, bicuspid, quadricuspid, ...). La forme la plus fréquente de ces anomalies de la valve aortique est la valve aortique bicuspid (BAV) qui est composée de deux feuillets valvulaires. La BAV est aussi l'anomalie congénitale cardiaque la plus fréquente (1-2%) dans la population générale et elle est associée à un risque plus accru de complications cardiovasculaires tout au long de la vie des personnes qui en sont atteintes (3-5). Malheureusement, les patients atteints de BAV ont des présentations et évolutions cliniques variables et hétérogènes. Les patients peuvent présenter une BAV fonctionnelle sans autre complication associée, mais ils peuvent aussi développer des dysfonctions multiples et complexes. Les dysfonctions associées directement ou indirectement à la BAV sont principalement de trois types : les dysfonctions valvulaires, les dysfonctions vasculaires (principalement aortiques) et les dysfonctions ventriculaires. En plus d'être plus à risque de développer ces dysfonctions, les patients atteints de BAV vont généralement les développer plus précocement que les patients avec une valve aortique de morphologie normale tricuspide, et ils sont donc aussi plus à risque de devoir subir des interventions cardiovasculaires précocement au cours de leur vie (3-6).

Les dysfonctions valvulaires sont les complications les plus fréquentes. La sténose aortique (SA) ou rétrécissement aortique est la complication valvulaire la plus communément associée à la BAV. Elle se caractérise par un épaississement, une rigidification et un remodelage fibro-calcique des feuillets valvulaires. Contrairement aux patients avec une TAV, chez qui la maladie valvulaire sténosante se développe généralement après l'âge de 65 ans, les patients avec une BAV développent la SA environ 10 à 20 ans plus tôt. L'insuffisance aortique (IA) ou régurgitation aortique est la deuxième atteinte valvulaire la plus fréquemment retrouvée chez les patients avec une BAV, particulièrement chez les patients plus jeunes et les hommes. Enfin, certains patients peuvent développer une maladie caractérisée par la présence à la fois d'une SA et d'une IA, et que l'on nomme maladie valvulaire aortique mixte (*mixed aortic valve disease* [MAVD], en anglais) (4, 6-11).

Les complications vasculaires sont également fréquemment associées aux BAV. Elles se traduisent principalement par des atteintes de l'aorte (aortopathie), généralement sous forme de dilatation ou d'anévrisme de l'aorte. La dilatation de l'aorte ascendante est l'atteinte la plus couramment retrouvée. Sa prévalence est variable selon les études mais serait autour de 50% chez les patients avec une BAV (4, 5, 12). Les causes de cette aortopathie associée à la BAV seraient à la fois génétiques et

hémodynamiques. En effet, des mutations génétiques dans les gènes de protéines essentielles au maintien de l'intégrité de la matrice extracellulaire de la paroi aortique (4, 12), mais aussi des turbulences hémodynamiques causées par la BAV (et les valvulopathies associées) et provoquant des altérations de la paroi aortique ont été mises en évidence (13-15).

Les complications ventriculaires, qui touchent aussi bien les patients avec BAV ou TAV, découlent souvent de dysfonctions au niveau valvulaire (ex : SA, IA) et/ou aortique (ex : hypertension artérielle, compliance artérielle réduite). En général, le VG est capable de s'adapter face à ces dysfonctions en mettant en place des mécanismes de compensation tels que la dilatation, l'hypertrophie et/ou le remodelage du VG, et qui lui permettent de continuer d'assurer son rôle et d'éjecter la quantité de sang oxygéné nécessaire au bon fonctionnement de l'organisme. Cependant, ces mécanismes de compensation sont temporaires et ne peuvent persister à long terme, surtout avec la progression des différentes atteintes et maladies. Les dysfonctions ventriculaires surviennent généralement suite à l'incapacité du VG à maintenir ces mécanismes de compensation (9, 10, 16-19). Enfin, certaines études suggèrent que les patients avec une BAV présentent une atteinte sub-clinique de leur VG, potentiellement inhérente à la BAV et indépendante de la présence de dysfonctions valvulaires (20, 21), ou encore que la BAV est plus souvent associée à des cardiomyopathies congénitales telles que la non-compaction du VG (22, 23).

La BAV est associée à de multiples dysfonctions et complications cardiovasculaires. Cependant, une fois ces dysfonctions initiées et établies, les données et les évidences concernant leur progression restent encore peu nombreuses chez les patients avec une BAV, comparativement aux patients avec une TAV. Par ailleurs, les études présentes dans la littérature font rarement la distinction ou la comparaison entre BAV et TAV lorsqu'elles rapportent leurs résultats. Ainsi, on assume généralement que les patients avec une BAV se comportent de la même manière que les patients avec une TAV pour un même type d'atteinte, ce qui se traduit par des recommandations de prise en charge thérapeutique qui ne sont pas spécifiques, qui ne sont peut-être pas adaptées ou qui ne tiennent pas compte du fardeau cardiovasculaire global des patients avec une BAV. Actuellement, les seules recommandations qui tiennent compte de la BAV sont celles concernant la dilatation de l'aorte où des seuils chirurgicaux différents existent pour les patients avec BAV en fonction du diamètre de l'aorte, de la fonction valvulaire et des facteurs de risque associés (Voir section **3.6.3**). Étant donné qu'il y a encore relativement peu de données faisant la distinction et comparant de manière systématique la progression des maladies valvulaires, ventriculaires et/ou aortiques entre patients avec BAV et patients avec TAV, il est légitime de se demander si les recommandations actuelles (sans distinction entre les BAV et les TAV) sont valides et suffisantes. En outre, il est aussi légitime

de se demander si les recommandations principalement établies à partir de données obtenues majoritairement chez des patients avec une TAV peuvent être généralisées aux patients avec une BAV. Il est possible et envisageable que les patients avec une BAV ou un certain sous-groupe de ces patients puissent présenter des atteintes cardiovasculaires distinctes, qui se développent différemment et/ou qui progressent différemment par rapport aux patients avec une TAV.

Une étude de notre groupe de recherche a montré que les SA chez les patients avec BAV présentaient une moins bonne corrélation entre la sévérité hémodynamique de la SA et la calcification de la valve aortique, et ce, particulièrement chez les jeunes femmes avec BAV (24). La calcification valvulaire étant généralement considérée comme la lésion pathologique principale dans la SA, ces trouvailles peuvent donc amener à remettre en question les seuils de calcification valvulaire établis actuellement pour qualifier une SA sévère chez les patients avec BAV (25). Ces seuils qui ont été établis dans une population à prédominance de TAV pourraient ne pas être applicables chez les patients avec BAV ou dans certains sous-groupes de patients avec BAV. Par ailleurs, bien que la SA se développe généralement plus précocement chez les BAV, il n'y a pas d'études comparant directement la progression hémodynamique et anatomique de la SA entre des patients avec BAV et TAV, et démontrant clairement que la BAV est associée à une progression plus rapide de la SA. Enfin, les études s'intéressant aux facteurs associés à une progression plus rapide de la SA chez les patients avec BAV vs. TAV sont encore rares et des études à ce sujet pourraient révéler que ces facteurs sont différents entre les patients avec BAV et ceux avec TAV. Enfin, du côté ventriculaire, des études ont effectivement suggéré que la BAV est plus souvent associée à des cardiomyopathies congénitales comme la non-compaction du VG mais elles n'ont pas été conduites et validées avec des groupes contrôles comparatifs (sujets sains avec TAV) (22, 23).

Il est donc important et pertinent d'étudier les patients avec une BAV pour améliorer et raffiner nos connaissances les concernant. Ces études vont permettre de préciser la trajectoire clinique de ces patients et de déterminer s'ils se comportent comme des patients avec une TAV face à des atteintes similaires ou s'ils présentent des différences dans la présentation, le développement et/ou la progression de leurs complications cardiovasculaires. Ces études pourraient éventuellement mener à l'émission de recommandations cliniques plus spécifiques pour ces patients et ainsi, permettre l'amélioration de leur évaluation et de leur prise en charge médicale.

Dans le cadre de ce doctorat, je me suis principalement consacrée à l'étude des patients atteints de BAV et développant une SA. Les principaux travaux présentés dans cette thèse se concentrent donc sur cette valvulopathie et se séparent en divers volets : (i) la progression hémodynamique et

anatomique entre les BAV et les TAV, (ii) les facteurs associés à une progression hémodynamique plus rapide de la SA chez les BAV et les TAV et (iii) la calcification valvulaire chez les BAV. Les atteintes ventriculaires seront abordées dans une étude qui s'est penchée sur la non-compactation du VG chez les patients avec BAV et comparativement à des sujets contrôles (sujets sains) avec TAV.

Chapitre 1. Embryogénèse et anatomie de la valve aortique

1.1. Aperçu de la formation de la valve aortique

Le développement des valves cardiaques débute immédiatement après la formation de la boucle cardiaque. Le premier signe de leur formation est la formation des coussinets (ou bourgeons) endocardiques, dans les régions de la voie d'éjection et du canal atrio-ventriculaire (**Figure 1-1**) (26, 27). Les coussinets endocardiques sont les précurseurs des valves cardiaques et leur formation est initiée et contrôlée par différents signaux issus du myocarde (28, 29). De nombreuses voies de signalisation sont activées durant ces étapes précoces de la valvulogénèse et différents facteurs de transcription sont également impliqués (dont les voies *Wnt/β-caténine*, *NOTCH*, *TGF-β*, *BMP*, *VEGF*, *NFATc1* et *MAPK*) (26, 27, 30).

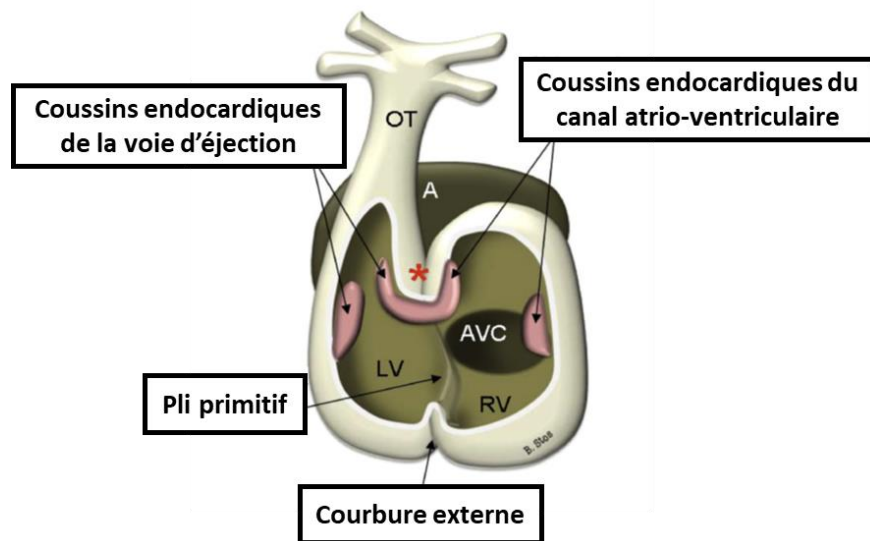


Figure 1-1 : Schéma du cœur en développement et des coussinets endocardiques.

A, oreillette; AVC, canal atrio-ventriculaire; LV, ventricule gauche; OT, voie d'éjection; RV, ventricule droit.

Reproduit avec permission de Schleich et al. (31) ©2013 Elsevier

Les 4 valves cardiaques ont une origine commune : le mésenchyme des coussinets endocardiques. Les valves mitrale et tricuspide proviennent des coussinets endocardiques du canal atrio-ventriculaire alors que les valves pulmonaire et aortique ont pour origine les coussinets endocardiques de la voie d'éjection. Dans la voie d'éjection, les cellules mésenchymateuses proviennent de 2 origines distinctes : l'endocarde et la crête neurale cardiaque. Les cellules de l'endocarde contribuent au mésenchyme de la partie proximale des coussinets endocardiques de la voie d'éjection, après une

transition épithélio-mésenchymateuse des cellules, tandis que les cellules de la crête neurale cardiaque contribuent au mésenchyme de la partie distale des coussinets endocardiques, après avoir migré depuis le tube neural vers la voie d'éjection puis transdifférencié (26).

Les valves semi-lunaires que sont la valve aortique et la valve pulmonaire se développent au cours de la 7^e semaine de grossesse (28, 30-32). Ces dernières proviennent des 4 coussinets endocardiques de la voie d'éjection : 2 coussinets conotruncaux et 2 coussinets intercalaires. Les coussinets conotruncaux (septal supérieur et septal inférieur) sont des coussinets longs, s'étendent sur toute la longueur de la voie d'éjection et donnent naissance aux feuillets droit et gauche des valves aortique et pulmonaire. Les coussinets intercalaires (postérieur et antérieur) sont des petits coussinets, localisés antérieurement et postérieurement dans la voie d'éjection et se développant en feuillet non-coronarien pour la valve aortique (coussinet postérieur) et en feuillet antérieur pour la valve pulmonaire (coussinet antérieur) (**Figure 1-2**). Les 2 valves sont identiques dans leur structure, et leur développement et maturation se poursuivent pendant toute la durée de la grossesse (30, 32, 33).

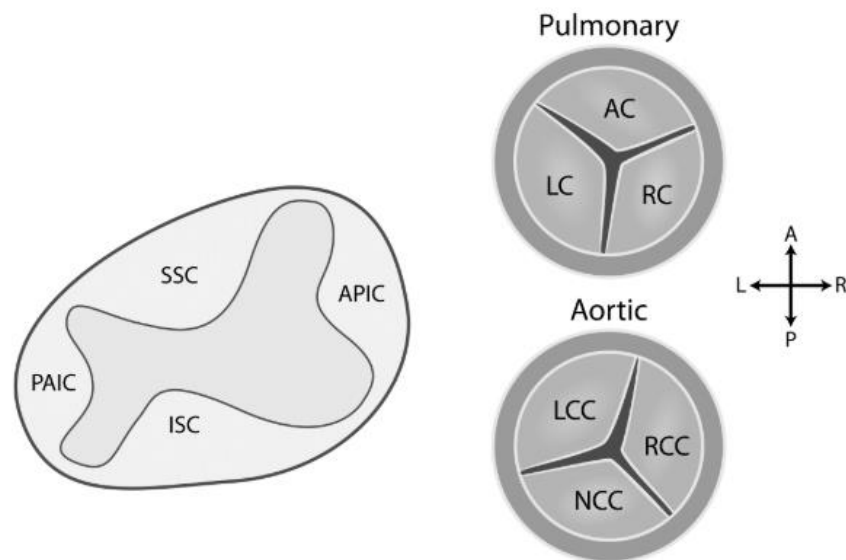


Figure 1-2 : Schéma illustrant la provenance des feuillets de la valve aortique et pulmonaire en développement à partir des coussinets endocardiques de la voie d'éjection.

APIC, coussinet intercalaire pulmonaire antérieur; ISC, coussinet septal inférieur; PAIC, coussinet intercalaire aortique postérieur; SSC, coussinet septal supérieur

AC, feuillet antérieur de la valve pulmonaire; LC, feuillet gauche de la valve pulmonaire; RC, feuillet droit de la valve pulmonaire

LCC, feuillet coronarien gauche de la valve aortique; NCC, feuillet non-coronarien (postérieur) de la valve aortique; RCC, feuillet coronarien droit de la valve aortique

Reproduit avec permission de Martin et al. (30) (licence CC BY 4.0)

En bref, 4 grandes étapes sous le contrôle de différentes voies de signalisation régissent le développement des valves : la transition épithélio-mésenchymateuse, la croissance, le remodelage et l'apoptose. Durant la formation de la boucle cardiaque, la gelée cardiaque, qui sépare l'endocarde et le myocarde et qui tapissait les cavités cardiaques primitives, disparaît et ne persiste plus qu'aux segments/zones de transition : le canal atrio-ventriculaire et la voie d'éjection (31, 32). En réponse à une série de signaux échangés entre le myocarde et l'endocarde du canal atrio-ventriculaire et de la voie d'éjection (28, 30), les cellules endocardiques bordant la gelée cardiaque acquièrent un phénotype mésenchymateux en colonisant la matrice extracellulaire : c'est la transition épithélio-mésenchymateuse. Cette dernière est induite par les voies de signalisation *NOTCH* et *TGF- β* . L'invasion de la matrice extracellulaire par les cellules mésenchymateuses nouvellement formées mène à la formation des coussinets endocardiques, qui servent entre autres à former les feuillets valvulaires cardiaques. Les coussinets endocardiques vont ensuite croître par prolifération cellulaire et synthèse de matrice extracellulaire. Les valves cardiaques primitives obtenues subissent ensuite un remodelage qui inclut une délamination des feuillets et une transformation du tissu mésenchymateux en tissu fibreux et collagène. Enfin, l'apoptose permet de sculpter et d'amincir les feuillets valvulaires pour obtenir des feuillets valvulaires fins, matures et bien définis (31, 32, 34).

1.2. Structure et composition de la valve aortique

La valve aortique a un rôle important : elle assure le passage du sang entre le VG et l'aorte, et ce, de manière unidirectionnelle (en systole) et sans reflux de sang (retour rétrograde, en diastole). En outre, une valve aortique anatomiquement et fonctionnellement normale permet aussi l'écoulement laminaire du flux sanguin dans l'aorte sans turbulences ou sans génération de stress mécaniques et hémodynamiques majeurs sur les parois aortiques.

La valve aortique est attachée à la racine aortique, une structure qui sert de transition entre le VG et l'aorte ascendante. La racine aortique est principalement composée de l'anneau aortique, des feuillets valvulaires aortiques, des sinus de Valsalva et de la jonction sino-tubulaire. Elle s'étend de la base des feuillets valvulaires à la jonction sino-tubulaire (**Figure 1-3**) (35, 36).

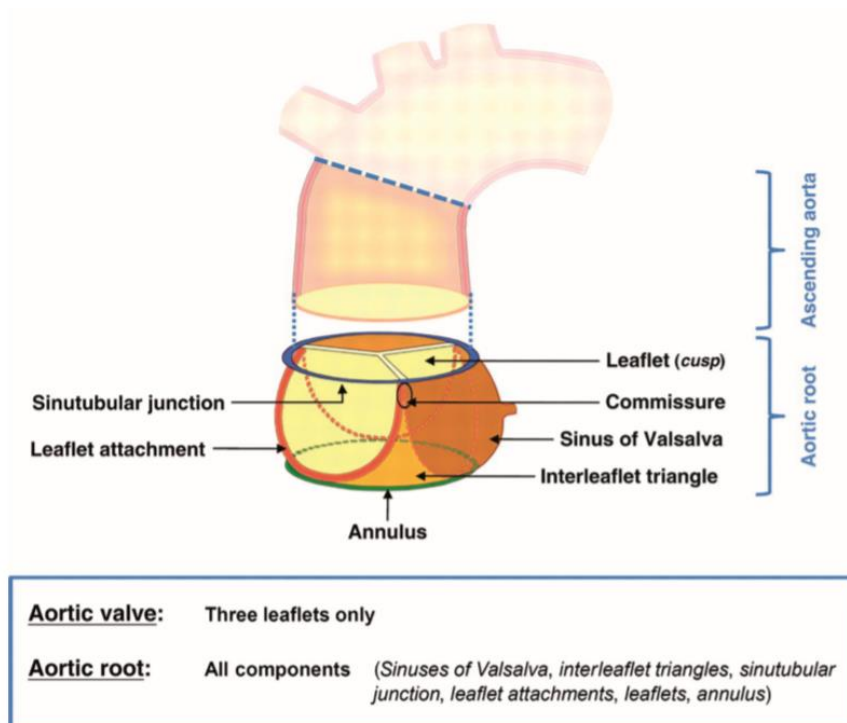


Figure 1-3 : Schéma de la racine aortique et de ses composantes.
Reproduit avec permission de Sievers et al. (36) ©2012 Oxford University Press

La valve aortique ne repose pas sur un vrai anneau anatomique, mais plutôt sur une structure en forme de couronne située au niveau de la jonction aorto-ventriculaire. Elle a ainsi une relation étroite avec la racine aortique et toute atteinte ou déformation de cette dernière peut donc avoir des répercussions sur l'intégrité et le fonctionnement de la valve aortique. La racine aortique a donc un rôle important à jouer, notamment chez les patients avec BAV (35).

La valve aortique normale se compose de 3 feuillets (aussi appelés cuspidés) et est qualifiée de valve aortique tricuspide (TAV). Les trois feuillets valvulaires aortiques sont nommés en fonction de leur relation par rapport aux artères coronaires : le feuillet coronarien droit, le feuillet coronarien gauche et le feuillet non-coronarien (ou feuillet postérieur) (**Figure 1-4**). Les feuillets aortiques normaux sont souples et minces, et bien qu'ils semblent avoir une taille égale, ils sont de taille légèrement différente, avec le feuillet non-coronarien qui est le plus grand, suivi du feuillet coronarien droit puis du feuillet coronarien gauche (1, 35, 37).

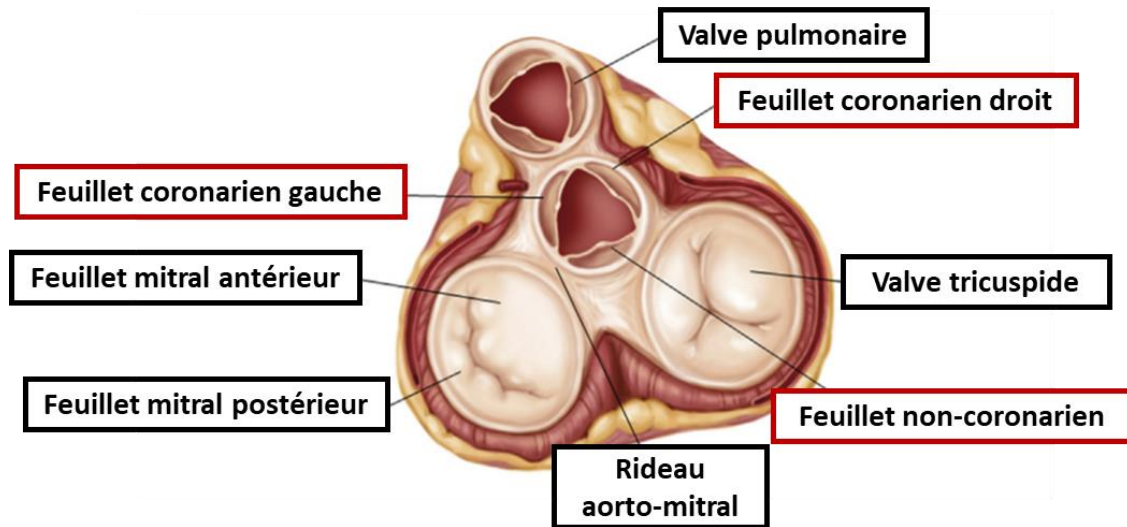


Figure 1-4 : Coupe cardiaque montrant les trois feuillets de la valve aortique.
 Reproduit avec permission de Desai et al. (38) ©2014 Elsevier

Chaque feuillet valvulaire se compose de 4 éléments : le ventre du feuillet (« belly » en anglais, composante principale du feuillet), la surface de coaptation, la base du feuillet (« hinge » en anglais) et la lunule avec un nodule d'Arantius (épaississement/renforcement fibreux correspondant au point de coaptation, au niveau des bords libres des feuillets, avec le nodule qui est au centre de cette lunule) (Figure 1-5) (39).

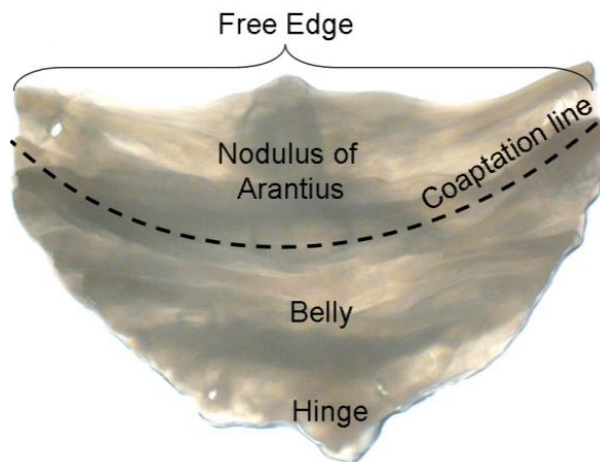
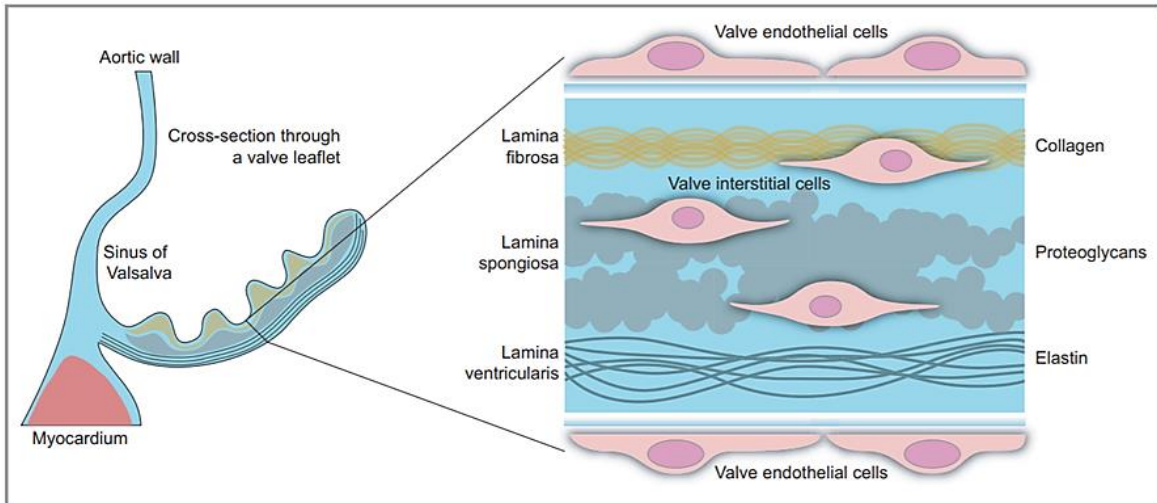


Figure 1-5 : Éléments constitutifs d'un feuillet valvulaire aortique.
 Adapté de : <https://tspace.library.utoronto.ca/handle/1807/43395>

Chacun des feuillets de la valve aortique est aussi composé de 3 couches superposées : la *fibrosa*, la *spongiosa* et la *ventricularis* (Figure 1-6) (30, 40). Parmi les 3 couches, la *fibrosa* est la couche la plus épaisse, constituant presque la moitié de l'épaisseur du feuillet valvulaire, tandis que la

ventricularis est la couche la plus fine (26). Ces 3 couches ont chacune des propriétés biomécaniques spécifiques qui vont ensemble permettre le fonctionnement optimal de la valve aortique.

(A)



(B)

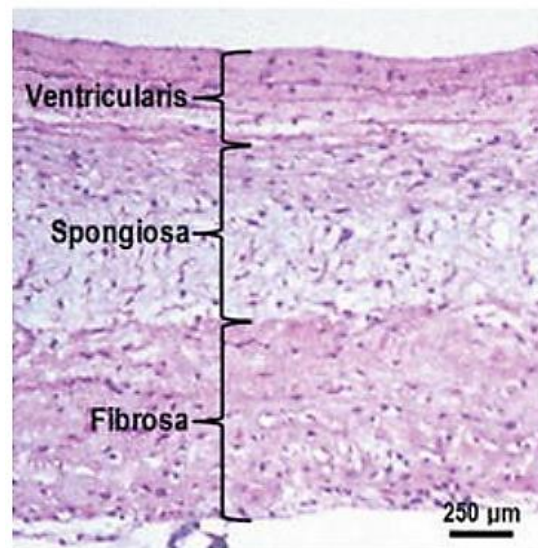


Figure 1-6 : Schéma (A) et coupe histologique avec une coloration à l'hématoxyline et à l'éosine (B) illustrant la structure et la composition des feuillets de la valve aortique.

Adapté avec permission de Rutkovskiy et al. (40) (licence CC BY-NC) et de <https://www.intechopen.com/books/structural-insufficiency-anomalies-in-cardiac-valves/structure-function-relationship-of-heart-valves-in-health-and-disease>

La *fibrosa* est la couche externe qui fait face à l'aorte. Elle est principalement composée de fibres de collagène (principalement de type I et de type III) qui sont densément organisées. Ces fibres de collagène sont orientées de manière concentrique/circonférentielle (**Figure 1-7**), procurent de la

solidité structurelle aux feuillets et permettent d’opposer de la résistance face aux tensions, notamment pour maintenir la coaptation des feuillets valvulaires durant la diastole (26, 29, 41). Les maladies de la valve aortique, en particulier la sténose aortique (SA), débutent préférentiellement dans la *fibrosa* puisqu’elle est soumise à plus de conditions instables et plus de stress hémodynamiques et mécaniques (42).

La *ventricularis* est la couche externe qui fait face au VG. Elle est composée surtout de fibres d’élastine orientées de manière radiale, ce qui facilite le mouvement du tissu valvulaire durant le cycle cardiaque, procure de l’élasticité au feuillet et le rend flexible (**Figure 1-7**) (26, 41).

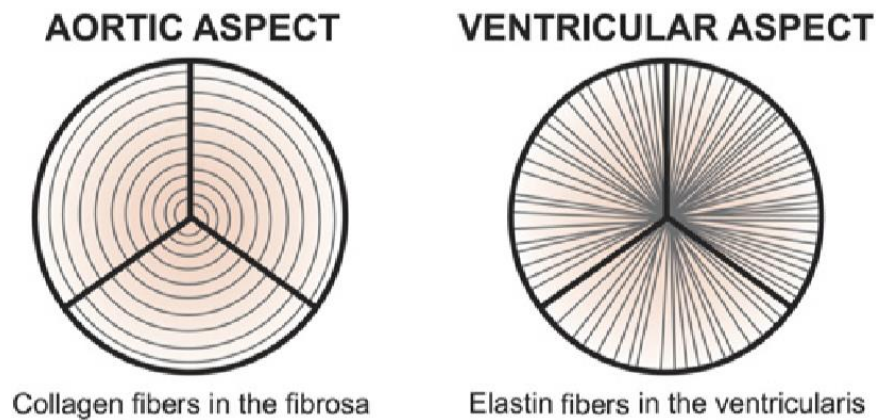


Figure 1-7 : Schéma montrant l’arrangement de manière concentrique des fibres de collagène de la fibrosa et l’arrangement de manière radiale des fibres d’élastine de la ventricularis.
Reproduit avec permission de Dweck et al. (43)

La *spongiosa* est la couche centrale située entre la *fibrosa* et la *ventricularis*. Cette dernière est surtout composée de protéoglycanes espacés de fibres de collagène qui sont organisées de manière plus lâche que dans la *fibrosa*. Elle a également un haut contenu aqueux, qui avec les protéoglycanes arrangées de manière orthogonale, participent à la stabilisation de la matrice extracellulaire et procurent au tissu valvulaire sa capacité d’être compressible. La *spongiosa* est une couche COMPLIANTE qui sert d’interface entre la *fibrosa* et la *ventricularis* et permet un glissement régulier et lisse de ces 2 couches. Elle est une zone tampon qui permet d’amortir/absorber les chocs et les stress de cisaillement entre la *fibrosa* et la *ventricularis*, et d’accommoder les stress de flexion et d’étirement imposés par les ouverture et fermeture cycliques de la valve (26, 29, 30, 41).

À l’intérieur de chacune de ces 3 couches se trouvent des cellules interstitielles valvulaires (*valvular interstitial cells [VICs]*, en anglais). Les cellules interstitielles valvulaires peuvent être de 5 phénotypes différents (sous-populations différentes) : les VICs progénitrices embryonnaires endothéliaux/mésenchymateux, les VICs quiescentes, les VICs activées, les VICs progénitrices et les

VICs ostéoblastiques (42, 44). Elles sont le type cellulaire le plus abondant dans les valves et servent à maintenir l'intégrité structurelle du tissu valvulaire. Elles régulent le remodelage de la matrice extracellulaire, via les métalloprotéinases matricielles (*matrix metalloproteinases [MMPs]*, en anglais) et les inhibiteurs tissulaires des métalloprotéinases (*tissue inhibitors of metalloproteinases [TIMPs]*, en anglais), et réparent les dommages du collagène et de l'élastine ainsi que des autres composantes de la matrice extracellulaire (29, 42). Dans les valves normales et saines, les cellules interstitielles valvulaires sont quiescentes, non-prolifératives et de type fibroblastique. Ces dernières produisent seulement des niveaux basaux de matrice extracellulaire nécessaire pour l'homéostasie valvulaire, alors que dans les valves en développement, malades ou remodelées, les cellules interstitielles valvulaires sont activées pour permettre la prolifération, le remodelage ou encore la réponse à une lésion faite à la valve et causée par des conditions pathologiques et/ou des forces mécaniques et hémodynamiques anormales (26, 29, 42). En plus des cellules interstitielles valvulaires, d'autres types cellulaires sont également retrouvés dans les couches des feuillets valvulaires, mais en plus faible proportion, comme les cellules musculaires lisses (<5 % des cellules et surtout à la base de la *ventricularis*) (45). Enfin, lorsque la valve aortique est atteinte par une pathologie, des cellules immunitaires et inflammatoires telles que les macrophages, les lymphocytes T et les mastocytes peuvent aussi infiltrer et peupler les différentes couches de la valve (46, 47).

Les feuillets de la valve aortique sont finalement recouverts de part et d'autre (du côté ventriculaire et aortique) d'un endothélium qui est une monocouche cellulaire composée de cellules endothéliales. Ces cellules endothéliales valvulaires (*valvular endothelial cells [VECs]*, en anglais) ont un aspect cubique et forment une surface endothéliale plutôt rugueuse du côté aortique, alors que du côté ventriculaire, elles ont un aspect plat et forment une surface endothéliale plus lisse. Contrairement aux cellules endothéliales vasculaires qui sont alignées parallèlement au flux sanguin, les cellules endothéliales valvulaires sont alignées perpendiculairement au flux sanguin. Elles sont importantes et auraient un rôle à jouer dans la régulation de phénomènes tels que l'inflammation, la thrombose et/ou le remodelage valvulaire (41, 42). L'endothélium est en contact avec le sang, et étant donné son rôle important dans l'homéostasie de la valve, une dysfonction au niveau de l'endothélium est souvent la première étape dans la cascade d'événements menant aux maladies valvulaires telles que la SA (26).

1.3. La valve aortique bicuspid

Les malformations congénitales cardiovasculaires représentent environ 20% de l'ensemble des malformations congénitales observées chez les nouveau-nés et les malformations valvulaires sont parmi les malformations cardiovasculaires les plus fréquentes (25-30%) (2, 34).

La valve aortique peut présenter une anomalie dans le nombre de feuillets valvulaires qui la composent. Les cas décrits jusqu'à présent mentionnent des valves aortiques allant de la valve unicuspid (un seul feuillet) à la valve hexacuspid (six feuillets) (35). La BAV est la forme la plus courante et l'anomalie congénitale cardiaque la plus fréquente dans la population (1-2%) (3). Elle se caractérise par une valve aortique composée de deux feuillets au lieu de trois (TAV) (**Figure 1-8**). Sa 1^{re} description est attribuée à Léonard de Vinci qui en a fait un croquis et qui mettait déjà en évidence des implications hémodynamiques dues à cette morphologie valvulaire (3). La BAV survient plus souvent chez les hommes que chez les femmes (ratio de 3:1) et peut être d'origine sporadique ou familiale (5, 30, 48).

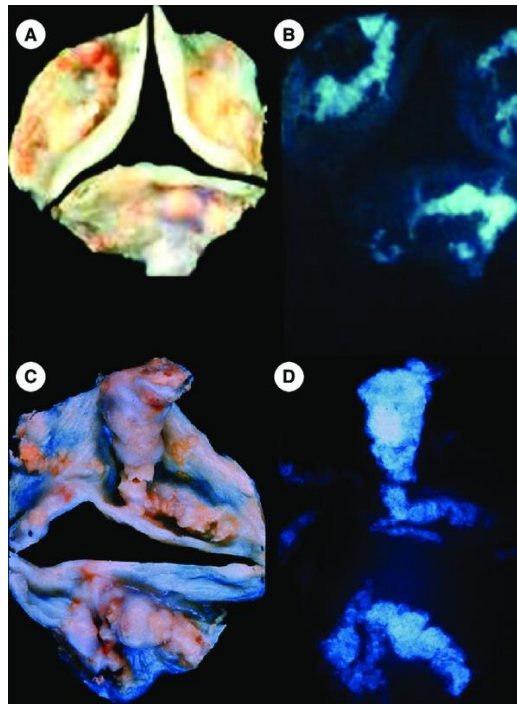


Figure 1-8 : Photos de valves aortiques pathologiques explantées.
 (A) et (B) : valve aortique tricuspide; (C) et (D) : valve aortique bicuspide.
 Les photos de gauche représentent les spécimens chirurgicaux et celles de droite les vues fluoroscopiques correspondantes et révélant l'étendue de la calcification des feuillets valvulaires.

Adapté de Dal-Bianco et al. (49) ©2008 Taylor & Francis

Les causes et la physiopathologie de la plupart des malformations cardiovasculaires, comme la BAV, sont encore incomprises. Dans l'ensemble, seul 4% des anomalies cardiovasculaires seraient dues à des mutations sur un gène unique. L'étiologie de la plupart des malformations serait multifactorielle et impliquerait des interactions entre des facteurs externes/environnementaux et des déterminants génétiques propres aux individus affectés, mais encore mal définis (2, 30).

1.3.1. Développement de la valve aortique bicuspidale

À 2 mois de grossesse, l'architecture et la morphologie définitive du cœur sont établies donc toute malformation cardiaque est précoce et à priori déjà formée (32). Malgré l'avancée des connaissances sur le développement cardiaque au fil des années et la forte prévalence de la BAV, les causes exactes menant à sa formation ne sont pas encore connues. Ceci peut s'expliquer par les mécanismes et les voies de signalisation et de transcription qui sont très nombreux et complexes durant le développement embryonnaire et par la diversité des types cellulaires impliqués dans le développement cardiaque et valvulaire (30).

De nombreuses hypothèses ont été avancées pour expliquer la formation de la BAV. Il y a d'abord eu les hypothèses mettant en cause des troubles hémodynamiques, des turbulences ou la présence de flux sanguins anormaux durant l'embryogenèse et la valvulogenèse, et qui seraient à l'origine d'un défaut de séparation des feuillets de la valve aortique (5). Cette hypothèse découle du fait que la circulation sanguine dans l'embryon débute lorsque le tube cardiaque primitif commence à battre (2, 31). Ainsi, les étapes du développement cardiaque survenant après, telles que la formation de la boucle cardiaque, la formation des chambres cardiaques primitives, ou encore la formation des valves cardiaques sont soumises à des conditions hémodynamiques. Des patrons de flux altérés à des moments critiques du développement cardiaque peuvent donc mener à diverses anomalies cardiaques dont une malformation des valves (26). Le flux sanguin et ses éventuels changements hémodynamiques seraient susceptibles d'exercer un stress sur les cellules des coussinets endocardiques. Ces cellules « sentent » l'environnement hémodynamique autour d'elles et face aux changements hémodynamiques perçus, pourraient envoyer des signaux demandant aux cellules d'adapter leur réponse. Cette adaptation cellulaire aux changements hémodynamiques pourrait passer par une modification de la réponse cellulaire (ex : prolifération, différenciation), ce qui pourrait mener à des malformations. Ainsi, des conditions où le flux sanguin est perturbé pourraient mener à des malformations cardiaques, indépendamment de la présence de mutations génétiques potentielles (28).

Cependant, les mutations génétiques constituent actuellement les hypothèses les plus récentes pour expliquer la formation d'une BAV. Des mutations génétiques mèneraient à des anomalies dans les voies de signalisations régissant les différentes étapes de la formation de la valve aortique. Une altération même subtile du développement des coussinets endocardiques pourrait par exemple mener à des malformations (26, 34). Les voies de signalisation altérées enverraient des signaux de développement aberrants ou mal régulés. Ces derniers pourraient être responsables de la formation anormale des coussinets endocardiques et mener à la formation de trois coussinets endocardiques au

lieu des quatre coussinets distincts (2 coussinets seraient « fusionnés »). Il pourrait aussi y avoir des anomalies dans la transition épithélio-mésenchymateuse, dans la migration des cellules de la crête neurale ou dans la « colonisation » par ces cellules des coussinets endocardiques. En outre, la septation de la voie d'éjection doit normalement se faire dans une zone centrale et restreinte des coussinets conotruncaux et permettre la formation des valves aortique et pulmonaire et des voies d'éjection gauche et droite. Cependant, certaines études rapportent qu'une septation anormale de la voie d'éjection pourrait être une étape menant à une BAV. Finalement, d'autres études mentionnent que c'est peut-être l'étape du remodelage des feuillets valvulaires qui est affectée et qui mène à la BAV : il y aurait une prolifération et/ou une apoptose anormale, et un remodelage maladaptatif (2, 5, 27, 28, 31-33, 50).

Le développement de la voie d'éjection, des coussinets endocardiques et des valves cardiaques est complexe. Différents facteurs génétiques et de nombreuses voies de signalisation sont activées et contrôlent la valvulogenèse, et de nombreux facteurs externes, environnementaux, tels que le flux sanguin et ses propriétés hémodynamiques peuvent aussi avoir un impact par-dessus (27). En résumé, il est possible que ce soit à la fois des facteurs génétiques, épigénétiques, hémodynamiques et/ou même environnementaux qui participent à la formation de la BAV. La BAV serait le résultat d'interactions complexes entre des altérations génétiques (allant de variants génétiques communs à des variants plus rares ou à des anomalies chromosomiques), des troubles et stress hémodynamiques et d'autres facteurs environnementaux (51).

1.3.2. Héritabilité de la valve aortique bicuspid

La BAV peut être héréditaire. Plusieurs études ont rapporté une prévalence importante de BAV, isolée ou avec d'autres complications cardiovasculaires associées, dans les familles de patients atteints de BAV. Par exemple, l'étude de *Glick & Roberts* a montré que la BAV était fréquemment retrouvée chez les apparentés de 1^{er} degré de patients atteints. Parmi les 6 différentes familles de patients avec BAV, chacune des familles avaient 2 membres ou plus atteints de BAV et 17 (24%) des 71 membres de ces 6 familles avaient une dysfonction valvulaire aortique (sténose aortique [SA] ou insuffisance aortique [IA]) probablement secondaire à la BAV (52). Dans une autre étude, *Huntington et al.* ont fait un dépistage échocardiographique pour la présence de BAV chez des apparentés de 1^{er} degré de patients avec BAV. Leur étude prospective a révélé que 9.1% de la famille de 1^{er} degré présentait une BAV (parmi près de 190 sujets). Ces sujets constituaient 30 familles, issues de 30 cas index, parmi lesquelles 11 familles ont au moins un membre additionnel avec une BAV (37%). Cette étude incite donc au dépistage familial dans la famille de 1^{er} degré d'un membre atteint de BAV et suggère que le mode de transmission de la BAV serait autosomique dominante avec une pénétrance réduite et une

expression variable (53). Dans l'étude de *Cripe et al.*, les auteurs ont utilisé un modèle mathématique pour établir que l'héritabilité (h^2) de la BAV était de 89%. Cette étude faite chez 50 patients avec une BAV (cas index) et leurs familles pour un total de 309 sujets avec échocardiographie suggère que la BAV est presque entièrement déterminée de manière génétique. Par ailleurs, cette étude a aussi déterminé que l'héritabilité de la BAV et/ou d'autres malformations cardiovasculaires était de 75% (54). Enfin, l'étude plus récente de *Galian-Gay et al.* rapporte une prévalence d'environ 6% de BAV chez la famille de 1^{er} degré de patients avec BAV et une héritabilité plus modérée à 47%. Elle note aussi de manière intéressante une prévalence plus importante de dilatation de l'aorte chez les proches avec une BAV comparativement à des proches avec une TAV (48% vs 10%) (55, 56).

1.4. Classification et sous-types de valve aortique bicuspide

La BAV est classiquement décrite comme une valve aortique ayant 2 feuillets. Cependant, la présentation de la BAV est beaucoup plus variable et hétérogène et elle peut être classifiée en plusieurs sous-types. Au fil des années, de nombreuses classifications ont été proposées pour différencier les sous-types de BAV, mais celle de *Sievers & Schmidtke* est sans doute la plus couramment utilisée (**Figure 1-9** et **Tableau 1-1**) (57). Cette dernière se base sur la présence/nombre de raphé et la position spatiale des feuillets.

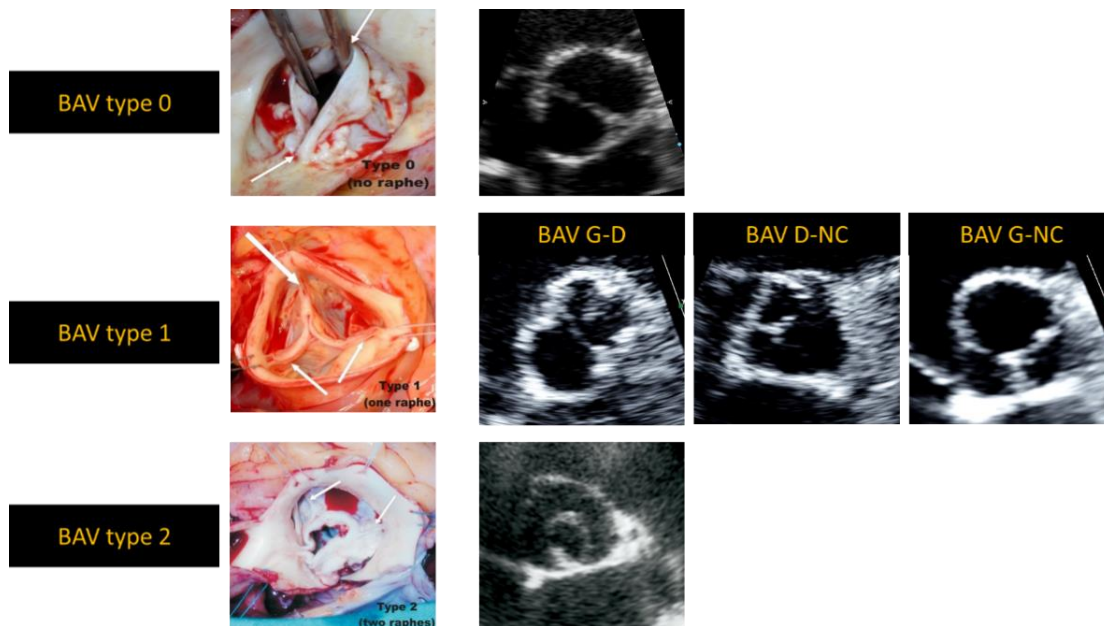
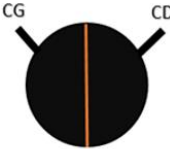
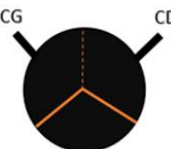
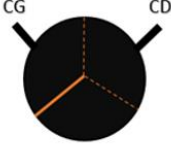
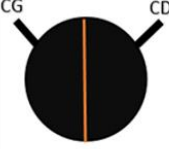
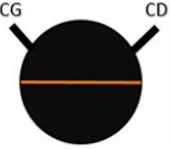
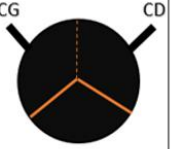
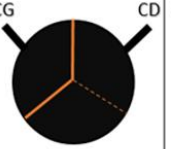

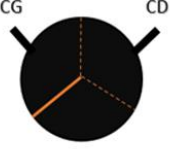


Figure 1-9 : Vues chirurgicales et échocardiographiques des différents sous-types de BAV.
Adapté de *Sievers & Schmidtke* (57) ©2007 Elsevier

La BAV la plus fréquente est celle de type 1 selon la classification de *Sievers & Schmidtke*. Elle se caractérise par la présence de 2 feuillets asymétriques, de taille inégale, avec un gros feuillet présentant un raphé (une strie fibreuse/calcifiée marquant la zone de fusion entre 2 feuillets) et un autre feuillet plus petit (3, 57). La BAV de type 1 présente 3 formes possibles, marquant les 3 types de fusions possibles entre les feuillets valvulaires. La forme la plus commune est celle où les feuillets coronarien gauche et coronarien droit sont fusionnés [BAV G-D] (70-86%), ensuite vient celle où les feuillets coronarien droit et non-coronarien sont fusionnés [BAV D-NC] (12-28%) et enfin la forme la plus rare est celle où les feuillets coronarien gauche et non-coronarien sont fusionnés [BAV G-NC] (0,5-3%) (8, 57-60).

Tableau 1-1 : Classification et prévalence des différents sous-types de BAV selon Sievers & Schmidtke
Adapté de Sievers & Schmidtke (57) ©2007 Elsevier

					
0 raphé – type 0 (7%)		1 raphé – type 1 (88%)		2 raphés – type 2 (5%)	
					
Orientation Latérale	Orientation Antéro-postérieure	Fusion Gauche/Droite	Fusion Droite/Non-coronarien	Fusion Gauche/Non-coronarien	Fusions Gauche/Droite et Droite/Non-coronarien
4%	2%	71%	15%	3%	5%

CG : coronaire gauche; CD : coronaire droite

La BAV de type 0, parfois appelée « vraie BAV » ou « BAV pure », est celle que l'on retrouve le plus souvent après la BAV de type 1. Elle se caractérise par la présence de 2 feuillets valvulaires relativement symétriques et de taille égale. Cette BAV de type 0 peut se décliner sous 2 formes, selon l'orientation de l'orifice valvulaire : une orientation antéro-postérieure ou une orientation latérale (gauche-droite) (57).

Le dernier type de BAV est la BAV de type 2 qui est plus communément appelée « valve aortique unicuspidie » car la présence de 2 fusions au sein des feuillets valvulaires met en évidence un orifice excentrique avec une commissure unique. Elle est très rare et dans la pratique clinique courante, elle n'est généralement pas considérée comme une forme de BAV en tant que tel, mais plutôt comme une unicuspidie (57).

La classification de *Sievers & Schmidtke* est assez utilisée car elle est simple et se fonde sur les caractéristiques anatomiques et l'orientation des feuillets de la BAV. Cependant, il peut parfois être difficile de classer la BAV en fonction de son sous-type étant donné que certains patients présentent des formes frustes de BAV, avec des raphés partiels ou incomplets. Par ailleurs, avec le développement de valvulopathies telles que la SA, cela peut rendre davantage compliqué l'identification d'une BAV et de son sous-type, notamment à cause de la calcification valvulaire qui se développe (61).

D'autres classifications plus récentes ont été proposées dans la littérature pour classer les BAV, avec notamment une visée plus interventionnelle. Par exemple, l'étude de *Jilaihawi et al.* qui s'inscrit dans l'ère des remplacements valvulaires aortiques par voie percutanée (*transcatheter aortic valve replacement [TAVR]* ou *implantation [TAVI]*), a choisi de classer les BAV en utilisant les caractéristiques morphologiques trouvées au moment de l'imagerie, généralement pré-intervention (62). Cette étude classe la BAV sous 3 grandes catégories : la BAV tri-commissurale, la BAV bi-commissurale avec raphé et la BAV bi-commissurale sans raphé (**Figure 1-10**).

La BAV tri-commissurale, qualifiée de BAV fonctionnelle ou de BAV acquise par les chirurgiens ou les cardiologues interventionnels, se caractérise par la présence d'une commissure fusionnée entre 2 feuillets, mais cette fusion est proche de la commissure et n'atteint pas le tiers basal du feuillet (fusion partielle) ce qui permet d'observer quand même 3 commissures. La BAV bi-commissurale avec raphé (2 commissures) se caractérise par la présence de 2 feuillets dont l'un (le plus gros feuillet) présente une fusion totale de 2 feuillets jusqu'au tiers basal du feuillet et est marquée par un raphé. Enfin, la BAV bi-commissurale sans raphé (2 commissures) se caractérise par la présence de 2 feuillets mais sans la présence de raphé. En ce qui concerne le type de fusion et l'orientation des feuillets, elle est simplifiée en 2 groupes : un groupe avec la fusion des feuillets coronariens (correspondant au type 1 avec fusion gauche-droite [BAV G-D] ou au type 0 orienté de manière antéro-postérieure) et un groupe avec une fusion mixte, c'est-à-dire entre un feuillet coronarien et le feuillet non-coronarien (correspondant au type 1, soit BAV G-NC ou BAV D-NC, ou au type 0 orienté de manière latérale) (62).

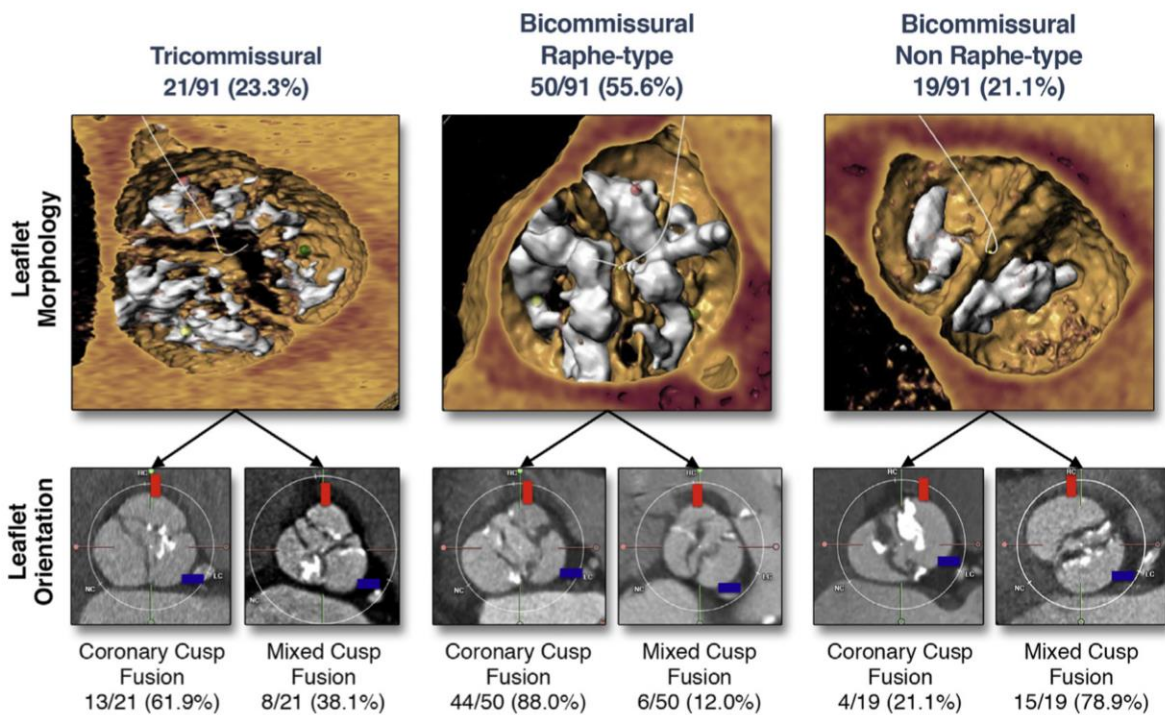


Figure 1-10 : Classification de la BAV selon Jilaihawi et al.
 Reproduit avec permission de Jilaihawi et al. (62) ©2016 Elsevier

1.5. Étiologies des différents sous-types de valve aortique bicuspid

La présence de différents sous-types de BAV peut suggérer que les étiologies menant à leur formation sont différentes. C'est ce qu'a confirmé une étude de *Fernández et al.* en 2009, dans des modèles de souris et de hamsters Syriens. Les souris *eNOS^{-/-}*, invalidées pour l'oxyde nitrique synthase endothéliale, présentaient une forte incidence de BAV D-NC, tandis que les hamsters Syriens consanguins présentaient une forte incidence de BAV G-D (63).

L'incidence de la BAV D-NC chez les souris *eNOS^{-/-}* était de 32%. La BAV D-NC résulterait d'une formation anormale des coussinets endocardiques de la voie d'éjection. Les 2 coussinets (coussinet conotruncal septal et coussinet intercalaire postérieur) qui devaient donner naissance à deux feuillets valvulaires distincts donnent naissance à un feuillet coronarien droit unique et morphologiquement anormal alors que le feuillet coronarien gauche se forme normalement (63). Cette BAV D-NC serait donc le résultat d'une anomalie survenant avant la septation de la voie d'éjection et l'hypothèse explicative est que l'absence d'*eNOS*, importante pour la migration des cellules endocardiques durant la transition épithélio-mésenchymateuse, mènerait à une transition épithélio-mésenchymateuse anormale et à une exacerbation de cette transition épithélio-mésenchymateuse dépendante de l'oxyde nitrique (NO).

L'incidence de la BAV G-D chez les hamsters Syriens consanguins était de 58% et 56% d'entre eux présentaient un raphé. La BAV G-D résulterait d'une septation anormale de la voie d'éjection. Les coussinets endocardiques auraient un arrangement normal, mais la septation ne suivrait pas un processus normal. Cette BAV G-D serait due à une fusion anormale des coussinets septal et pariétal de la voie d'éjection, qui mènerait à la formation d'un feuillet antérieur unique donnant naissance aux feuillets coronarien droit et coronarien gauche fusionnés, alors que le feuillet non-coronarien se forme normalement à partir du coussinet intercalaire postérieur. Cette septation anormale serait sans doute causée par un comportement anormal des cellules de la crête neurale (migration/colonisation anormale) (63).

Les résultats de cette étude chez des modèles animaux suggèrent que le sous-type de la BAV est important à considérer dans les études futures, notamment génétiques, car les différentes étiologies pourraient impliquer des mutations ou variants génétiques différents. Ceci est d'autant plus important que le sous-type de BAV peut aussi avoir un impact sur les différentes atteintes cardiovasculaires développées plus tard chez les patients.

1.6. Gènes impliqués dans le développement de la valve aortique bicuspidale

Des liaisons génétiques (*chromosomal linkage*) associées avec la BAV ont été identifiées dans les régions chromosomiques 5q, 13q et 18q (64). Ces régions contiendraient des gènes dont les mutations seraient impliquées dans le développement de la BAV et/ou de ses anomalies congénitales cardiovasculaires associées. Ces régions chromosomiques et les gènes associés seraient donc importants pour la valvulogénèse et le développement cardiaque (64). Cependant, aucun gène unique n'a été identifié pour expliquer à lui seul l'héritabilité de la BAV jusqu'à présent. La BAV résulterait probablement de l'interaction de plusieurs gènes (30). Quelques études génétiques ont été faites chez l'homme, mais la plupart des études identifiant des gènes associés avec la BAV ont été faites sur des modèles animaux génétiquement modifiés. De nombreuses études de délétions géniques chez des modèles animaux, en particulier chez les souris, ont identifié des gènes associés avec la BAV, mais des mutations de ces gènes restent à être validées chez l'humain. Ainsi, à de rares exceptions près, les mutations génétiques causant la BAV dans des modèles animaux n'ont pas été retrouvées chez les patients développant une BAV (34, 51).

Une liste non exhaustive de gènes identifiés et associés avec la formation de la BAV, chez l'homme ou dans des modèles animaux, de manière isolée ou concomitante avec d'autre anomalie cardiovasculaire (ex : anévrisme de l'aorte, syndrome de Marfan), est présentée dans les sections

1.6.1. à 1.6.9. (Tableau 1-2). Plusieurs des gènes mentionnés sont connus pour avoir un rôle dans le développement valvulaire (26).

Tableau 1-2 : Récapitulatif des gènes ayant été associés avec la BAV et/ou les complications cardiovasculaires associées

Gènes	Rôles
<i>NOTCH1</i>	Impliqué dans le développement cardiaque (dont le développement des valves cardiaques), dans le développement de malformations congénitales cardiaques, de la BAV, de la SA et de la calcification valvulaire.
<i>GATA4, GATA5, GATA6</i>	Rôle majeur dans le développement cardiaque, dans la morphogenèse de la voie d'éjection et dans la régulation de voies de signalisation importantes telles que <i>NOTCH1</i> .
<i>NOS3</i>	L'absence de <i>Nos3</i> entraîne une migration anormale des cellules endocardiques, une transition épithélio-mésenchymateuse anormale et un développement valvulaire anormale. Expression réduite chez les patients avec BAV.
<i>NKX2.5</i>	Rôle important dans la morphogenèse cardiaque, gène le plus fréquemment muté dans les cardiopathies congénitales chez l'humain, gène impliqué dans les anomalies de la voie d'éjection.
<i>ADAMTS19</i>	Impliqué dans le développement de dysfonctions valvulaires et associé avec le développement de la BAV dans un modèle murin invalidé pour <i>ADAMTS19</i> .
<i>ROBO4</i>	Important pour maintenir l'intégrité vasculaire et impliqué dans le développement de la BAV et de l'aortopathie associée.
<i>FBN1</i>	Impliqué dans le développement du syndrome de Marfan, de la BAV et des anévrismes de l'aorte.
<i>ACTA2</i>	Impliqué dans le développement de la BAV et des anévrismes de l'aorte.
<i>TGFBR1, TGFBR2</i>	Impliqué dans le développement du syndrome de Loeys-Dietz, de la BAV et des anévrismes de l'aorte.

1.6.1. NOTCH1

Le gène *NOTCH1*, situé dans la région chromosomique 9q, et la voie de signalisation Notch associée est hautement conservée à travers les espèces, et importante pour le développement cardiaque. *NOTCH1* joue un rôle fondamental dans le développement embryonnaire des valves cardiaques, ainsi que dans le maintien de leur fonction dans le cœur adulte. Les transcrits de *NOTCH1* sont abondants dans le mésenchyme de la voie d'éjection et des feuillets valvulaires aortiques, confortant le rôle de cette voie dans le développement valvulaire aortique (27). Une altération peut donc mener à la BAV de même qu'à d'autres malformations congénitales cardiaques (coarctation de l'aorte, syndrome d'hypoplasie du cœur gauche, ...) (65). Des mutations dans le gène *NOTCH1* ont été associées à certains cas de BAV familiale non-syndromique et dans environ 4% des cas sporadiques (27, 50). En outre, en plus d'être impliqué dans le développement de la BAV, des mutations dans *NOTCH1* ont

aussi été identifiées et impliquées dans le développement de la SA. Les mutations de *NOTCH1* mènent en effet au développement et à une accélération de la calcification valvulaire via une augmentation de l'ostéogenèse (34, 66). Elles entraînent un développement anormal de la valve aortique, une absence de répression du programme ostéoblastique et une dérégulation des gènes de la matrice extracellulaire valvulaire (27). Enfin, de nouvelles études génétiques continuent d'identifier de nouvelles mutations génétiques de *NOTCH1*, comme celle de *Debiec et al.* qui a identifié une nouvelle mutation non-sens de *NOTCH1* et qui a été associée avec le développement de différentes anomalies de la voie d'éjection du cœur gauche dans une famille, dont le développement de BAV, de SA, d'anévrisme de l'aorte thoracique ou encore de communication interventriculaire (67). *NOTCH1* participe aussi à la régulation de beaucoup d'autres voies de signalisation importantes pour le développement cardiaque, et donc pourrait de manière indirecte être impliqué dans le développement d'une BAV (27).

De nombreuses études sur des modèles de souris génétiquement modifiées ont été effectuées pour essayer d'élucider les mécanismes moléculaires du développement de la BAV. Par exemple, il a été montré que les souris *Notch1*^{-/-} développaient des malformations cardiaques sévères, incluant des défauts menant à une transition épithélio-mésenchymateuse défectueuse et à une mort précoce (34).

1.6.2. GATA4, GATA5 et GATA6

La famille des facteurs de transcription GATA a fait l'objet de plusieurs études qui ont investigué leur rôle dans le développement de la BAV. Ces facteurs de transcription jouent un rôle majeur dans le développement cardiaque. Des études ont mis en évidence des mutations dans les gènes *GATA4*, *GATA5* et *GATA6* (50, 68-71). *Gata4* et *Gata5* sont exprimés dans les cellules des coussinets endocardiques et la voie d'éjection, alors que *Gata6* est exprimé dans les cellules de la crête neurale cardiaque, et donc aussi impliqué dans la morphogenèse de la voie d'éjection (30).

Parmi ces 3 facteurs de transcription, le gène *GATA5* est sans doute celui où il y a le plus d'évidences dans la littérature. Il a été associé à la BAV dans des études chez l'homme et ces études ont révélé de nombreux variants non-synonymes rares à l'intérieur des domaines d'activation transcriptionnelle de *GATA5* (domaines hautement conservés et fonctionnellement important). *GATA5* pourrait donc avoir un rôle dans la modulation de la pathogenèse de la BAV chez l'homme. Les variants dans *GATA5* compteraient pour environ 4% des cas sporadiques de BAV (27). Étant essentiel dans le développement cardiaque et valvulaire, *GATA5* participe aussi à la régulation de plusieurs voies de signalisation impliquées dans la différenciation des cellules endocardiques dont *NOTCH1* ou *NOS3* (27, 50). Dans un modèle murin, il a été montré que les souris *Gata5*^{-/-} développaient une BAV avec

une pénétrance partielle (26%) et que la BAV associée à ce modèle était de type BAV D-NC (34, 72). Une atténuation de la voie Notch a aussi été observée chez ces souris *Gata5*^{-/-} (27).

1.6.3. NOS3

Le gène *NOS3*, situé dans la région chromosomique 7q, code pour une enzyme, l'oxyde nitrique synthase 3 (*Nos3*, aussi appelée oxyde nitrique synthase endothéliale [*eNOS*]). *Nos3* est exprimée dans les cellules endocardiques et est dépendante du stress de cisaillement (*shear stress*). Son expression est significativement réduite chez les patients présentant une BAV (34, 73), et son activation est médiée par les facteurs de transcription GATA, tels que *GATA5* (50). Un modèle de souris *Nos3*^{-/-} montrait une association avec le développement de BAV D-NC. L'hypothèse est qu'une absence de *Nos3* pourrait causer une migration anormale des cellules endocardiques durant la transition épithélio-mésenchymateuse, et ainsi un développement anormal de la valve (34). Une étude récente a par ailleurs aussi montré qu'en plus de la BAV, que des anomalies dans la signalisation médiée par l'oxyde nitrique endothéliale chez des souris *Nos3*^{-/-} entraînaient aussi des anomalies de l'aorte (dilatation et dissection). Ces dernières seraient causées par l'inhibition de la formation des fibres élastiques dans les cellules musculaires lisses vasculaires de la paroi de l'aorte ascendante (74).

1.6.4. NKX2.5

Le gène *NKX2.5* est situé dans la région chromosomique 5q et est associé à un grand nombre d'anomalies congénitales cardiaques (tétralogie de Fallot, communication inter-auriculaire, ...), incluant la BAV (75, 76). Il s'agit du gène le plus souvent muté dans les cardiopathies congénitales chez l'humain, incluant les anomalies de la voie d'éjection (30). Il code pour la protéine de l'homéodomaine *Nkx2.5* dont l'activité est requise et importante durant la morphogenèse cardiaque. Il est aussi impliqué dans la modulation de la matrice extracellulaire de l'aorte puisqu'il a un rôle de régulateur de la disponibilité du collagène de type I (50). Chez des souris haploinsuffisantes pour *Nkx2.5*, une incidence plus élevée de BAV (11%) était retrouvée (34). Une autre étude a rapporté une BAV chez environ 8.2% des souris (77).

1.6.5. ADAMTS19

Le gène *ADAMTS19* est situé dans la région chromosomique 5q. Dans une étude génétique récente de *Wünnemann et al.*, il a été impliqué dans le développement de la BAV (78). Dans une première partie de cette étude, les auteurs ont rapporté la présence de mutations dans ce gène chez 2 familles différentes où 2 membres de chacune de ces familles avaient des maladies valvulaires précoces et qui progressaient rapidement. Les 4 patients présentaient tous des allèles homozygotes rares de perte de fonction du gène *ADAMTS19* (*loss-of-function*, LoF), ce qui laisse suggérer que ce gène est fortement

impliqué dans le développement des maladies valvulaires observées chez les patients (maladies isolées, non-syndromiques). Une autre étude a par la suite confirmé l'implication d'*ADAMTS19* dans le développement d'atteintes sténotiques et régurgitantes des valves semi-lunaires (79). Dans une deuxième partie de l'étude de *Winnemann et al.*, les auteurs avaient procédé à l'étude d'un modèle de souris invalidé pour *ADAMTS19* (*Adamts19^{KO/KO}*). Ce modèle présentait des troubles du flux aortique et une dysfonction de la valve aortique, semblable au phénotype présent chez les sujets humains. On observait par ailleurs une valve aortique avec 2 commissures valvulaires épaissies et une ouverture réduite, semblable à la BAV chez l'homme (78).

1.6.6. ROBO4

Le gène *ROBO4*, situé dans la région chromosomique 11q, est important pour l'intégrité vasculaire. Il a été étudié dans l'étude de *Gould et al.* dont le but était d'identifier des gènes responsables de la présence de BAV et d'anévrisme de l'aorte ascendante dans un contexte non-syndromique en utilisant une technique de séquençage complet de l'exome (*whole-exome sequencing*) (80). Il a été montré que des mutations hétérozygotes dans le gène *ROBO4* pouvaient mener au développement d'une BAV et d'un anévrisme de l'aorte ascendante. Chez les souris, les mutations de *ROBO4* causant une perte de fonction sont associées à une valve aortique épaissie, avec ou sans BAV, et dans quelques cas avec des aortes ascendantes dilatées. Avec un modèle de souris mutée pour *Robo4*, il a été observé que la BAV était présente avec une pénétrance incomplète, avec environ 17.9% des mâles et 11.1% des femelles qui en étaient atteints. De manière intéressante, on observe une prédominance mâle de la BAV, comme chez l'homme (80).

1.6.7. FBN1

Des mutations dans le gène *FBN1* ont été associées avec la BAV et de nombreuses autres anomalies congénitales cardiovasculaires. Elles sont communément retrouvées dans le syndrome de Marfan et les anévrismes de l'aorte (34, 50). Le gène *FBN1*, situé dans la région chromosomique 15q, code pour la fibrilline-1, une glycoprotéine de la matrice extracellulaire impliquée dans le maintien des fibres élastiques et dans l'ancrage des éléments de la matrice extracellulaire en régulant les niveaux des MMPs. Elle permet le maintien de l'élasticité des feuillets valvulaires et de l'aorte en ancrant les cellules musculaires lisses aux fibres d'élastine adjacentes. Une réduction des ARNm de *FBN1* ou des protéines de fibrilline-1 a été associée avec la BAV. La fibrilline-1 serait aussi moins exprimée dans les aortes de patients avec BAV (50, 81). Une délétion ciblée de *Fbn1* chez des souris reproduit un phénotype semblable à celui du syndrome de Marfan, avec une malformation valvulaire (34).

1.6.8. ACTA2

Le gène *ACTA2*, situé dans la région chromosomique 10q, code pour une des isoformes de l'actine. Une mutation de ce gène a été associée avec le développement de formes familiales d'anévrisme de l'aorte et dans certains cas avec la BAV (5, 34, 50). Sept membres d'une famille présentant des anévrismes et dissections aortiques, parmi lesquels 3 avaient aussi une BAV, présentaient des mutations de ce gène. Ces patients avaient une accumulation de protéoglycanes dans la paroi aortique, une fragmentation et perte des fibres élastiques, et une réduction du nombre de cellules musculaires lisses, ce qui concorde avec une dégénérescence de la paroi aortique. Les mutations génétiques d'*ACTA2* seraient associées aux formes familiales d'anévrismes de l'aorte et potentiellement à la BAV, mais des mutations de *ACTA2* causant spécifiquement une BAV doivent cependant encore être identifiées (27, 50).

1.6.9. TGFBR1 et TGFBR2

La voie TGF- β est importante pour la régulation du remodelage de la matrice vasculaire et de l'activité des cellules musculaires lisses vasculaires. De nombreuses études ont mis en évidence des associations entre sa dérégulation et la formation d'anévrisme de l'aorte associée à la BAV (50). Par ailleurs, cette voie de signalisation est aussi primordiale dans la transition épithélio-mésenchymateuse et la migration cellulaire lors de la valvulogénèse, donc il s'agit d'une voie importante pour un développement valvulaire normal.

Il est suspecté que des mutations ou anomalies survenant dans cette voie soient aussi reliées au développement de la BAV. Des études mettent par exemple en cause certains récepteurs comme *TGFBR1* [*transforming growth factor beta receptor, type 1*] et *TGFBR2* [*transforming growth factor beta receptor, type 2*] (30). Des mutations des récepteurs de TGF- β , *TGFBR1* (région chromosomique 9q) et *TGFBR2* (région chromosomique 3p) ont été décrites et associées avec des formes semblables aux syndromes de Marfan et de Loeys-Dietz, deux conditions associées avec la BAV et les anévrismes de l'aorte (34, 50, 51). Par exemple, une mutation faux-sens dans *TGFBR2* a été retrouvée dans une famille présentant une forme non-syndromique de BAV, avec un anévrisme de l'aorte, et semblable à ce qui est retrouvé chez des patients avec syndrome de Marfan mais dont les tests pour une mutation sur le gène *FBN1* se sont avérés négatifs (27, 50). Par contre, des séquençages plus récents dans des cas de BAV familiale et sporadique n'ont pas pu identifier de mutations dans les deux récepteurs (*TGFBR1* et *TGFBR2*), ce qui suggère que s'ils sont impliqués dans le développement d'une BAV, ils ont probablement une faible contribution dans la survenue des cas de BAV en général (27).

1.7. Problématiques relatives à l'identification de gènes associés ou causaux

Les mutations génétiques causales des cas de BAV non-syndromiques avec ou sans anévrisme de l'aorte ascendante représentent $\leq 1\%$ (80). De nombreuses évidences découvertes chez l'homme et les modèles animaux soutiennent l'hypothèse d'une contribution génétique dans la pathogenèse de la BAV, même si un lien causal précis entre des gènes spécifiques et la BAV n'a pas pu être établi dans la majorité des cas (50).

Les difficultés liées à l'identification de gènes causaux ou impliqués dans le développement de la BAV sont liées au fait que la BAV soit d'origine multifactorielle et qu'il y a beaucoup d'hétérogénéité génétique. Plusieurs gènes distincts peuvent avoir un rôle dans sa pathogenèse, ce qui complique l'investigation des variants génétiques causaux de la BAV, de même que l'identification des patients à risque de développer des complications associées à la BAV (50).

Mis à part les mutations génétiques dans les exons, les régions codant pour des protéines, des mutations dans des introns, dans des régions promotrices, dans des régions 5' non traduites (*5' Untranslated Transcribed Region*), de même que des variants intergéniques et des mécanismes épigénétiques (méthylation de l'ADN, modifications des histones) pourraient aussi avoir un rôle dans le développement de la BAV (50). Par ailleurs, de plus petites anomalies telles que des polymorphismes d'un seul nucléotide (*single nucleotide polymorphisms* [SNP]), des variations dans le nombre de copies, des insertions ou délétions ont sûrement aussi un certain rôle à jouer dans la BAV, particulièrement dans les cas sporadiques. Ces petites anomalies sont sûrement plus fréquentes chez l'homme que les invalidations/délétions géniques présentées dans la plupart des modèles animaux (30).

L'implication d'un grand nombre de facteurs génétiques (et non-génétiques) peut être responsable de la grande variabilité d'expression phénotypique de la BAV (isolée ou syndromique). La BAV est souvent présente dans de nombreux syndromes et anomalies (Voir section 2.8). Il est donc difficile de distinguer si les variants pathogéniques responsables du syndrome sont aussi responsables de la BAV ou s'ils représentent deux conditions pathogéniques dues à des variants génétiques de différents gènes (50).

En bref, les facteurs qui rendent plus difficile ou confondent la découverte des gènes causant la BAV sont la faible fréquence de variants uniques causant la BAV, le nombre élevé de variants génétiques associés avec la BAV, le fait que les variants soient souvent associés avec d'autres anomalies

cardiovasculaires ou encore le fait que la BAV soit héritée selon des modes de transmission variés avec des pénétrance et expression variables (30).

1.8. Génétique de la valve aortique bicuspidie en fonction du sexe

La BAV est plus fréquemment retrouvée chez les hommes que chez les femmes (ratio 3:1) (48). Cependant, les causes génétiques, derrière cette prévalence plus accrue chez les hommes sont peu comprises. En effet, très peu d'études se sont attardées à étudier le développement de la BAV entre les hommes et les femmes. Cependant, une étude de *Dargis et al.* a montré que des variants génétiques différents étaient associés avec la BAV chez les hommes et chez les femmes (75). Des variants génétiques différents et spécifiques au sexe seraient donc impliqués dans le développement de la BAV. Par ailleurs, le développement de la BAV pourrait aussi être relié à des anomalies du chromosome X puisque la BAV est beaucoup plus fréquente chez des patientes présentant un syndrome de Turner (environ 30%), un syndrome causé par l'absence partielle ou complète d'un chromosome X (51). Chez les patientes avec un syndrome de Turner, la BAV serait reliée à la délétion du bras court du chromosome X (82). Ces différences génétiques entre hommes et femmes dans le développement de la BAV pourraient avoir un effet sur le type de complications cardiovasculaires développées par la suite par les patients avec BAV, en fonction du sexe.

Chapitre 2. La bicuspidie valvulaire aortique : une cardiopathie congénitale complexe

2.1. Présentation clinique de la bicuspidie valvulaire aortique

Les patients atteints de BAV sont généralement asymptomatiques et le demeurent la majeure partie de leur vie. Les symptômes n'apparaissent habituellement que tardivement à l'âge adulte, lorsque les patients développent des atteintes cardiovasculaires significatives. Les patients peuvent développer des symptômes causés par la présence ou la progression de complications cardiovasculaires au niveau de la valve aortique, du VG et/ou de l'aorte. Cependant, la présentation clinique et les complications cardiovasculaires associées sont variables et peuvent se situer sur un large spectre, allant d'une SA congénitale sévère chez un enfant à une personne âgée asymptomatique et sans dysfonction cardiovasculaire significative (5).

2.2. Complexité des atteintes associées à la bicuspidie valvulaire aortique

Les patients atteints de BAV présentent un tableau clinique très variable et hétérogène. Bien que l'atteinte primaire soit généralement localisée à la valve aortique (sténose, insuffisance, ou maladie aortique mixte), elle ne se résume pas seulement à celle-ci et les dysfonctions peuvent être complexes et s'étendre à d'autres structures cardiaques comme le VG (dysfonction ventriculaire) et l'aorte (dilatation de l'aorte, coarctation de l'aorte, dissection de l'aorte). D'ailleurs, *Ward* mentionne que la BAV contribue à plus de morbidité et de mortalité que toutes les autres malformations congénitales cardiaques combinées (83).

Certains patients conservent une BAV fonctionnelle, sans atteinte particulière tout au long de leur vie. Malheureusement, cela ne représente que 1% des patients avec une BAV (6, 83). La BAV est un facteur de risque pour le développement de valvulopathies et d'aortopathie. La plupart des patients développent des complications cardiovasculaires qui se détériorent au fil du temps et nécessitent une intervention médicale ou chirurgicale à long terme. Selon *Fedak et al.*, près de 33% des patients avec une BAV développeront des complications cardiaques et nécessiteront une intervention chirurgicale au cours de leur vie (4). Par contre, l'âge de présentation varie d'un patient à l'autre, et bien que la BAV soit en grande partie génétiquement déterminée, le développement de complications cardiovasculaires peut aussi être sous l'influence d'interactions entre les facteurs génétiques causant la BAV et les facteurs de risques cardiovasculaires plus classiques tels que l'hypertension artérielle ou la dyslipidémie (51).

2.3. Interaction entre le ventricule gauche, la valve aortique et l'aorte

Le VG, la valve aortique et l'aorte forment un continuum. Ils doivent interagir efficacement ensemble pour éjecter le sang oxygéné de manière optimale et en quantité suffisante pour répondre aux besoins de l'organisme. Cette interaction doit se faire au niveau anatomique, mais également au niveau fonctionnel (84).

Lorsque le sang oxygéné en provenance de l'oreillette gauche passe à travers la valve mitrale et arrive dans le VG, ce dernier doit avoir une fonction préservée pour pouvoir générer une pression intraventriculaire supérieure à celle de l'aorte et permettant ainsi l'ouverture de la valve aortique et l'éjection du sang à travers la valve et dans l'aorte. De son côté, la valve aortique doit pouvoir s'ouvrir complètement pour que le sang nécessaire à la perfusion optimale des organes puisse passer et se refermer complètement pour empêcher un reflux de sang dans le VG. Enfin, lorsque le sang atteint l'aorte, cette dernière doit être COMPLIANTE et INTÈGRE, notamment au niveau des sinus de Valsalva. Ces derniers sont importants pour une bonne perfusion coronarienne et pour l'atténuation des turbulences hémodynamiques créées par le sang éjecté. Une perfusion coronarienne adéquate est importante pour apporter l'irrigation sanguine nécessaire au bon fonctionnement du myocarde (apport notamment en oxygène). Elle a lieu via les artères coronaires gauche et droite qui naissent au niveau des sinus de Valsalva, et a lieu essentiellement en diastole car en systole les feuillets valvulaires aortiques peuvent partiellement obstruer l'entrée des artères coronaires. Quant aux turbulences hémodynamiques, elles peuvent engendrer du stress mécanique aussi bien sur la paroi aortique que sur les feuillets valvulaires et causer leur dégénérescence structurelle et fonctionnelle précoce (84).

Le fonctionnement optimal du système cardiovasculaire permet de maintenir un volume d'éjection et un débit cardiaque adéquat. Il repose sur l'intégrité des structures cardiovasculaires et sur le couplage ventriculo-artériel. Toute dysfonction valvulaire, ventriculaire et artérielle peut mener à son découplage qui peut se traduire par une baisse du volume d'éjection, du débit cardiaque et/ou de la perfusion des organes (84). Ce couplage est particulièrement important dans le cadre de la BAV étant donné que les trois structures qui sont le VG, la valve aortique et l'aorte peuvent être affectées de manière intrinsèque ou secondaire à différentes dysfonctions.

2.4. Maladies valvulaires

Deux principales dysfonctions peuvent atteindre les valves cardiaques : la sténose ou l'insuffisance (aussi appelée régurgitation). Dans le cadre de la BAV, les patients sont plus à risque de développer une SA et/ou une IA. Cependant, il demeure incertain pourquoi certains patients développent

préférentiellement une SA alors que d'autres développent une IA, et qu'un dernier sous-groupe de patients développent une maladie valvulaire aortique mixte. Certaines études suggèrent que l'IA se développerait plus dans des BAV avec un prolapsus et/ou du tissu valvulaire redondant (tissu valvulaire excessif/en surplus) alors que la SA se développerait plutôt dans des BAV avec des feuillets valvulaires rétractés (« raccourcis, restreints ») (83, 85).

Sabet et al. ont passé en revue 542 cas de BAV explantées en chirurgie et 2715 cas de BAV additionnels issus de la littérature (8). Parmi les 542 cas (âgés en moyenne de 86 ans, 69% d'hommes), 75% avaient une SA isolée, 13% une IA isolée, 10% une maladie valvulaire aortique mixte et 1% une fonction valvulaire normale. Les patients avec une SA étaient plus âgés que ceux présentant une IA (65 vs. 46 ans) alors que les patients avec une IA étaient plus souvent des hommes que des femmes comparativement aux patients avec une SA (ratio hommes/femmes respectivement pour l'IA et la SA, 17:1 vs. 2:1).

2.4.1. Sténose aortique / Rétrécissement aortique

La SA est une valvulopathie caractérisée par un rétrécissement progressif de l'ouverture de la valve. Avec le temps, la valve aortique s'épaissit, se remodèle, devient plus rigide, fibrosée et calcifiée, ce qui induit une réduction de l'ouverture de l'orifice valvulaire, provoque une obstruction à l'éjection du flux sanguin et rend l'éjection du sang en systole de plus en plus difficile (9). En outre, la réduction de l'ouverture de la valve entraîne une accélération du flux sanguin à travers celle-ci et provoque une augmentation de la pression intraventriculaire.

2.4.1.1. Épidémiologie et histoire naturelle

La SA est la cardiopathie valvulaire la plus fréquente dans les pays dits à haut revenu (9). Chez les personnes ayant une valve aortique de morphologie normale (TAV), la SA est une maladie qui touche surtout les personnes âgées, avec un risque croissant avec l'âge (2-4% des personnes >65 ans et près de 10% des personnes >80 ans) (9). La SA est à l'origine de 85 000 remplacements valvulaires aortiques (RVA) et de 15 000 décès annuellement en Amérique du Nord. Il est attendu que le fardeau associé avec cette valvulopathie soit croissant dans les prochaines années/décennies étant donné le vieillissement de la population (9). Les trois principales étiologies de la SA sont les anomalies congénitales de la valve aortique (principalement la BAV, 38%), la maladie calcifiante (33%), et la maladie rhumatismale (24%) (**Figure 2-1**) (35).

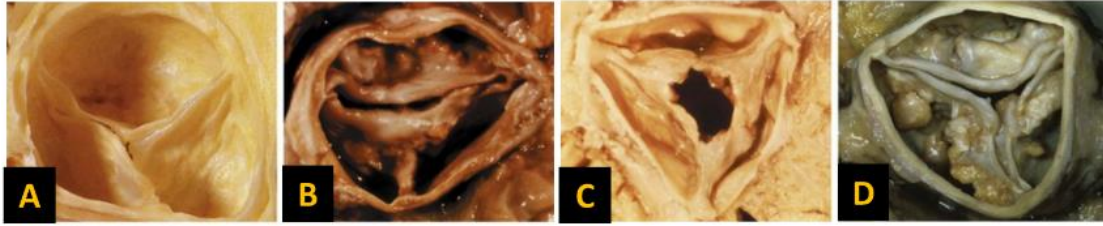


Figure 2-1 : Photos des principales étiologies de la sténose aortique.

(A) valve aortique normale; (B) valve aortique bicuspide; (C) maladie rhumatismale; (D) maladie calcifiante

Reproduit avec permission de Braunwald & Bonow (86). (A) Manabe H, Yutani C [eds]: *Atlas of Valvular Heart Disease*. Singapore, Churchill Livingstone, 1998, pp 6, 131. (B-D), Courtoisie du Dr. William C. Roberts, Baylor University Medical Center, Dallas

D'autres étiologies existent mais sont beaucoup plus rares (5%) telles que la SA d'origine radique (secondaire à des traitements de radiothérapie), la SA due à une hypercholestérolémie familiale, la SA due à une insuffisance rénale terminale ou encore la SA due à la maladie de Paget (une maladie osseuse chronique marquée par un renouvellement osseux excessif et désorganisé). Dans les pays dits à haut revenu, l'étiologie la plus fréquente est la maladie calcifiante qui se caractérise par un épaissement puis un remodelage fibro-calcique des feuillets valvulaires, tandis que la maladie rhumatismale est l'étiologie la plus fréquente dans les pays en voie de développement ou dits à faible revenu (9). La maladie rhumatismale est généralement secondaire à une fièvre rhumatismale causée par une infection à streptocoques mal/non traitée et contractée des années auparavant. Cette étiologie a beaucoup diminué et est de nos jours plus rare dans les pays dits à haut revenu, mais elle est encore fréquente dans les pays en voie de développement (9).

La SA est l'atteinte cardiaque la plus fréquemment associée avec la BAV. La BAV constitue la 2^e étiologie la plus fréquente de SA et elle se développe environ 10-20 ans plus tôt que chez les patients avec TAV (4, 9). Elle est à l'origine de la majorité des cas de SA chez des patients âgés de moins de 70 ans (87). Chez les patients avec BAV, l'incidence de la SA progresse aussi avec l'âge pour atteindre 46% des patients de plus de 50 ans et 73% de ceux de plus de 70 ans (88). Dans la série chirurgicale de *Sabet et al.*, on note que 85% des BAV présentent une SA (isolée ou avec une IA concomitante) (8). Dans d'autres études, on rapporte que la BAV est à l'origine de 70-85% des SA chez l'enfant et d'environ 50% des SA chez l'adulte (29, 54, 89). Enfin, parmi tous les patients présentant une SA sévère, environ 50% ont une BAV (83), et donc environ 50% des patients subissant un RVA pour cause de SA sévère ont aussi une BAV (89).

La SA est une maladie progressive pour laquelle il n'y a pas encore de traitement pharmacologique curatif. Le seul traitement efficace actuellement est le RVA par voie chirurgicale ou par voie

percutanée, lorsque le patient présente une SA sévère symptomatique. Cependant, le RVA par voie percutanée n'est pas encore favorisé chez les patients avec BAV (Voir section 3.7.2.). La triade classique des symptômes associés à la SA sont la dyspnée, l'angine de poitrine et la syncope. S'il n'y a pas de traitement approprié, la SA peut ultimement mener à de l'insuffisance cardiaque et à un très mauvais pronostic chez les patients avec une SA sévère symptomatique (la survie variant de 2 à 5 ans) (90).

2.4.1.2. Physiopathologie

Autrefois, la SA était considérée comme une maladie passive et qualifiée de dégénérative (un terme de moins en moins utilisé et accepté de nos jours), causée par la dégénérescence, le vieillissement, l'usure et l'accumulation passive de calcium sur les feuillets valvulaires. Elle est maintenant reconnue comme étant une maladie active impliquant de nombreux processus et mécanismes complexes. En effet, elle fait intervenir des facteurs à la fois génétiques, lipidiques, inflammatoires, immunitaires, angiogéniques, fibrotiques et calciques. Les principaux processus impliqués dans son développement sont la dysfonction endothéliale, l'infiltration et la rétention de lipides, l'inflammation chronique et l'activation du système immunitaire, le développement de fibrose et la calcification active des feuillets valvulaires (**Figure 2-2**) (9, 47, 91).

En bref, la survenue d'une lésion dans l'endothélium valvulaire permet l'infiltration de lipides dans la valve, dont des dérivés lipidiques oxydés et bioactifs. Étant donné la morphologie anormale de la BAV, les stress mécaniques et hémodynamiques générés puis infligés aux feuillets valvulaires sont plus importants, ce qui pourrait favoriser et engendrer des lésions plus précocement dans l'endothélium valvulaire et permettre une infiltration lipidique plus précoce dans les feuillets. Les dérivés lipidiques oxydés et bioactifs contribuent à l'inflammation chronique au sein des feuillets et à stimuler le système immunitaire (recrutement de macrophages, de mastocytes et de lymphocytes dans la valve). Les cellules inflammatoires et la transdifférentiation des cellules interstitielles valvulaires en myofibroblastes pro-ostéoblastiques contribuent à la fibrose et à la minéralisation des feuillets. D'autres voies pro-inflammatoires vont également contribuer à entretenir l'inflammation chronique, notamment via l'action de cytokines et de chimiokines. La fibrose valvulaire s'installe progressivement, notamment sous l'action du système rénine-angiotensine et des éléments de ce système tels que l'enzyme de conversion de l'angiotensine et/ou l'angiotensine II. Ces dernières ont pu être observées localement dans des valves aortiques explantées lors de remplacements valvulaires chirurgicaux pour cause de SA sévère. Par ailleurs, un déséquilibre des MMPs et de leurs inhibiteurs (les TIMPs) favorise la désorganisation de la matrice extracellulaire et contribue aux dépôts fibrotiques. Enfin, la calcification valvulaire se développe conséquemment à la transition des

cellules interstitielles valvulaires vers un phénotype ostéogénique qui sécrète des microvésicules procalcifiantes et produit des corps apoptotiques nidificateurs de calcification, dans les zones fibrosées comportant une grande quantité de collagène (9). Plusieurs voies de signalisation et gènes procalcifiants sont mis à contribution dans le processus de minéralisation de la valve aortique telles que RUNX2/cbfa1, OPG/RANK/RANKL et Wnt3-Lrp5- β -catenin (43).

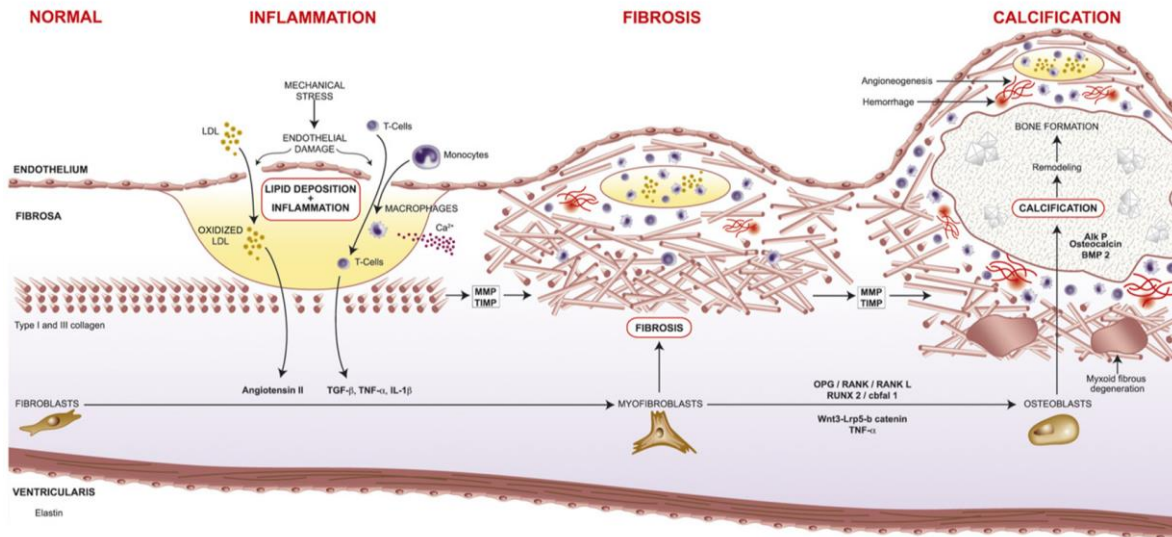


Figure 2-2 : Schéma représentant les principaux mécanismes impliqués dans le développement de la sténose aortique.

Reproduit avec permission de Dweck et al. (43)

2.4.1.3. Impact de la sténose aortique sur le ventricule gauche

Une SA impose une surcharge de pression sur le VG (augmentation de la post-charge). À mesure que la SA progresse en sévérité, le VG doit se contracter plus fort pour maintenir le même volume d'éjection nécessaire au bon fonctionnement de l'organisme. Ainsi, le VG doit mettre en place des mécanismes de compensation pour s'adapter. Il s'hypertrophie de manière concentrique et se remodèle progressivement, ce qui se traduit par un épaississement des parois ventriculaires et aussi par une réduction de la taille de sa cavité.

L'hypertrophie du VG permet de maintenir un stress pariétal normal. Ce dernier est défini par la loi de Laplace qui s'exprime selon l'équation suivante :

$$\text{Tension pariétale} = \frac{\text{Pression intraventriculaire} \times \text{Diamètre du VG}}{2 \times \text{Épaisseur de la paroi du VG}}$$

Ainsi, pour maintenir une tension pariétale normale en présence d'une pression intraventriculaire augmentée à cause de la SA, le VG s'hypertrophie en augmentant l'épaisseur de ses parois (**Figure 2-3**).

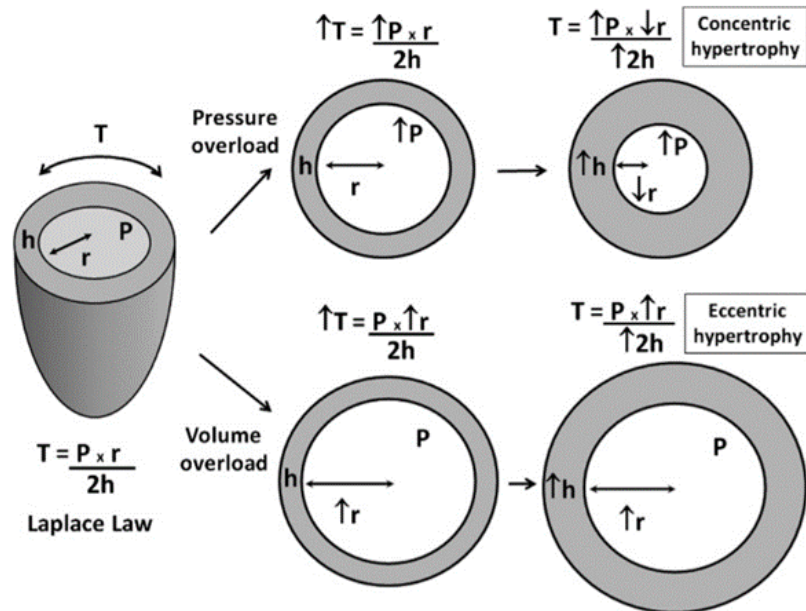


Figure 2-3 : Schématisations des adaptations ventriculaires selon la loi de Laplace en réponse à une surcharge de pression ou de volume.

T, tension pariétale; P, pression intraventriculaire; r, rayon de la cavité; h, épaisseur de la paroi.

Reproduit avec permission de Nadruz (92) ©2015 Springer Nature

Ce mécanisme compensatoire peut cependant devenir délétère à long terme, car il entraîne le développement d'une dysfonction diastolique, de fibrose myocardique, et à plus long terme une potentielle dysfonction du VG et une insuffisance cardiaque. En outre, l'hypertrophie concentrique du VG peut également affecter la perfusion coronarienne puisque cette dernière diminue progressivement alors qu'au contraire la demande en oxygène du myocarde hypertrophié augmente, créant ainsi de l'ischémie myocardique. Ainsi, la succession de ces différents mécanismes mène en bout de ligne à l'apoptose des cardiomyocytes et au développement de fibrose myocardique (fibrose interstitielle ou fibrose focale). Cette fibrose myocardique diminue la contractilité et la fonction du VG, et contribue au développement d'une dysfonction du VG et à de l'insuffisance cardiaque (9, 84).

2.4.1.4. Patrons de remodelage et d'hypertrophie du ventricule gauche

Pour faire face aux différents changements hémodynamiques dus aux changements de volume et/ou de pression, le VG peut s'adapter en se remodelant et en s'hypertrophiant de différentes façons. Les différents patrons de remodelage possibles sont classés en fonction de 2 paramètres : le ratio paroi/cavité et la masse indexée du VG. Le ratio paroi/cavité permet de définir s'il y a un remodelage

concentrique (ratio >0.42) et la masse indexée du VG permet de définir s'il y a une hypertrophie du VG (masse indexée >95 g/m² chez les femmes et >115 g/m² chez les hommes). Les 4 patrons de remodelage auxquels ces 2 paramètres permettent d'aboutir sont : normal, remodelage concentrique, hypertrophie concentrique et hypertrophie excentrique (**Figure 2-4**) (93-95).

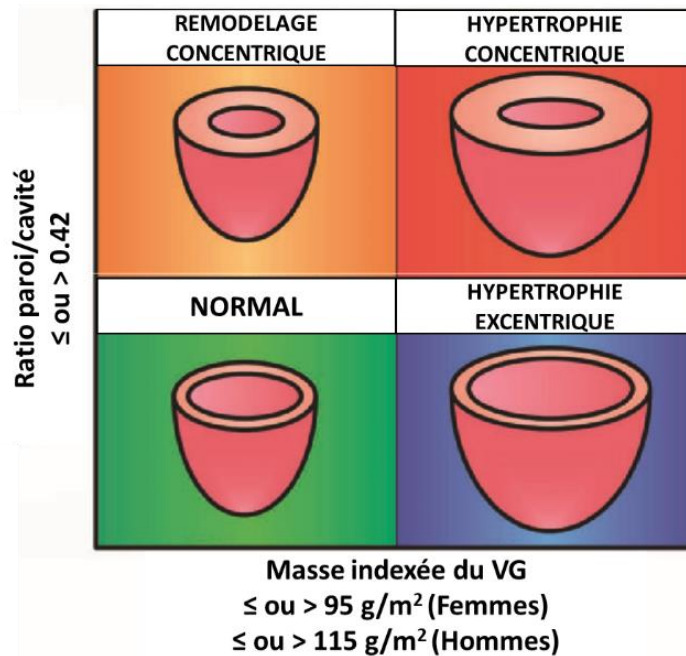


Figure 2-4 : Les différents patrons de remodelage du ventricule gauche.
Adapté de Capoulade et al. (96) ©2017 Oxford University Press

2.4.1.5. Effet du stress hémodynamique sur la sténose aortique dans la valve aortique bicuspidale

La BAV est prédisposée à développer une SA. Ceci est en partie dû à la géométrie anormale de l'orifice valvulaire et aux stress mécaniques engendrés (87). Les BAV sont souvent asymétriques, avec des feuillets valvulaires de taille inégale, ce qui accentue le stress autour des feuillets et favorise leur détérioration. Les BAV ont aussi plus souvent des flux turbulents et des plis au niveau des feuillets valvulaires durant le cycle cardiaque (**Figure 2-5**) (3). Ces flux sanguins turbulents peuvent contribuer au développement de la fibrose et de la calcification valvulaire. Ainsi, les différents mécanismes biologiques et les facteurs hémodynamiques agissent en synergie dans le développement de la SA, et ce, particulièrement dans le contexte de la BAV (5, 97). En effet, *Chandra et al.* ont montré que chez les BAV, les anomalies de flux et les stress de cisaillement étaient plus importants à la base du feuillet fusionné, du côté de la *fibrosa*, et que ces anomalies pouvaient aussi être médiées par la calcification de la valve (98). Les patients avec BAV sont donc plus susceptibles de développer des dommages endothéliaux engendrés par ces anomalies de flux et stress de cisaillement qui contribuent à la pathogénèse précoce de la SA chez les patients avec BAV et qui pourraient entretenir

la persistance de flux anormaux et la formation de calcification (97). En plus d'avoir des répercussions valvulaires, ces patrons de flux altérés et stress de cisaillement liés à la BAV et/ou à la SA peuvent également exacerber la susceptibilité des patients avec BAV à développer une aortopathie (Voir section 2.5.3.) (99).

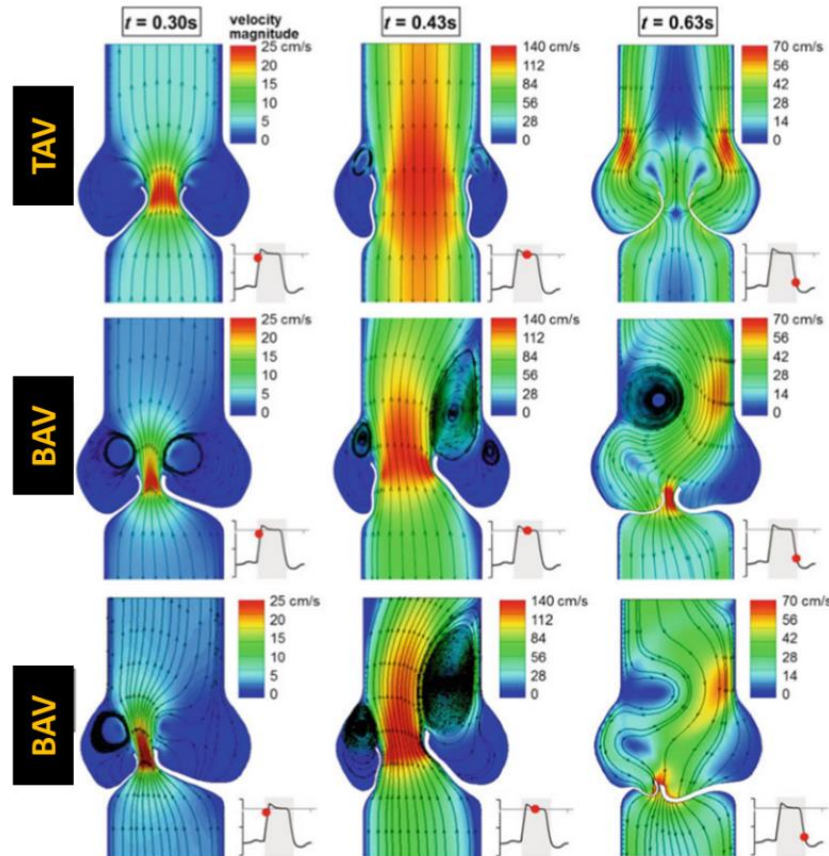


Figure 2-5 : Modélisation des vitesses et patrons de flux aortique passant à travers des modèles de valve aortique bicuspide et tricuspide.

BAV, valve aortique bicuspide; TAV, valve aortique tricuspide.

Ces modélisations mettent en évidence l'altération du flux sanguin au passage des BAV (flux non laminaire) et la création de turbulences plus importantes, notamment au niveau des parois aortiques. L'asymétrie différente des BAV entraîne des patrons de flux différents au passage de la valve.

Reproduit avec permission de Chandra et al. (98) ©2012 Springer Nature

2.4.1.6. Gènes associés avec le développement de la sténose aortique

Jusqu'à présent, trois principaux gènes ont été associés de manière causale avec la survenue de la SA : *NOTCH1*, *LPA* et *PALMD* (100). Tel que discuté dans la section 1.6.1., le gène *NOTCH1* est impliqué dans la formation d'une BAV chez certains patients. Il est également impliqué dans le développement de la SA, via le développement accéléré de la calcification valvulaire. En effet,

certaines mutations dans *NOTCH1* entraînent une absence de répression du programme ostéoblastique et de la calcification valvulaire (66). En ce qui concerne le gène *LPA*, une étude de randomisation mendélienne de *Thanassoulis et al.* a montré qu'un variant de ce gène, le SNP rs10455872, codant pour l'apolipoprotéine (a) [apo(a)] causait le développement de la SA et de la calcification valvulaire (101). L'apo(a) entre dans la composition de la lipoprotéine (a) [Lp(a)], une lipoprotéine pro-athérogène. Les niveaux de Lp(a) sont déterminés génétiquement par le gène *LPA* et sont aussi associés avec la calcification de la valve aortique. D'autres études ont par la suite rapporté que des niveaux élevés de Lp(a) étaient associés avec la SA (102, 103). Finalement, le gène *PALMD* a été relié à la SA dans deux études génétiques récentes (104, 105). Ce gène code pour la palmdelphine. Cette protéine, principalement cytosolique, est surtout exprimée dans le muscle squelettique et cardiaque. Elle est localisée principalement dans les filaments d'actine et serait impliquée dans la dynamique et le contrôle de la forme cellulaire qui sont des processus cruciaux pour le bon fonctionnement des cellules interstitielles valvulaires (104). L'étude de *Thériault et al.* est une étude de transcriptomique (*transcriptome-wide association study, TWAS*) qui a identifié le gène *PALMD* comme un gène de susceptibilité pour la SA. L'étude de *Helgadottir et al.* était quant à elle une étude d'association pangénomique (*genome-wide association study, GWAS*) qui a également identifié *PALMD* comme un gène associé avec la SA (104, 105). Ces deux études ont identifié un SNP au niveau du locus de ce gène dont la présence est associée avec une diminution de l'expression de *PALMD* et avec la SA (104, 105). De manière intéressante, l'étude de *Helgadottir et al.* a aussi montré une association de *PALMD* avec la BAV. Il a donc été postulé que le risque de SA associé au gène *PALMD* pouvait potentiellement être médié par la BAV (105).

2.4.1.7. Contribution des facteurs de risques cardiovasculaires

De nombreux facteurs de risque cardiovasculaires, dont plusieurs sont communs avec la maladie athérosclérotique, ont été associés avec le développement et/ou la progression de la SA : l'âge, le sexe masculin, l'obésité, l'hypertension artérielle, le syndrome métabolique, la dyslipidémie, le tabagisme, le diabète ou encore l'insuffisance rénale (9, 91, 106-112). L'âge est un important facteur de risque et de progression de la SA. Que ce soit chez les patients avec BAV ou TAV, plus l'âge augmente et plus la prévalence de la SA augmente (9). De même, plusieurs études ont montré que plus un patient était âgé et plus la SA progressait rapidement (106, 113-116). Par ailleurs, avec l'augmentation de l'âge survient aussi l'augmentation du risque de développer des comorbidités associées aux maladies cardiovasculaires telles que l'hypertension artérielle, la dyslipidémie, le syndrome métabolique, ou encore le diabète, et qui peuvent aussi contribuer à la SA. L'hypertension artérielle a été associée avec une progression plus rapide de la SA via la promotion de la calcification valvulaire aortique (108). Ensuite, les patients présentant un syndrome métabolique avaient également une progression

plus rapide de leur SA comparativement à des patients qui n'en présentaient pas (106, 117). Enfin, des niveaux élevés de phospholipides et de Lp(a) ont été identifiés comme des déterminants de progression plus rapide de la SA (91, 118), et un ratio d'apolipoprotéine B/apolipoprotéine A1 [apoB/apoA1] élevé était aussi associé à une progression plus rapide de la SA (109). Par ailleurs, il est intéressant de noter que dans les différentes études, les facteurs lipidiques et cardio-métaboliques avaient souvent un effet plus prononcé chez les jeunes patients. Chez les patients plus âgés, d'autres études ont montré l'implication de d'autres comorbidités dans la progression de la SA telles que l'insuffisance rénale ou l'ostéoporose, des maladies altérant le métabolisme phospho-calcique (119-123).

Ainsi, de nombreux facteurs de risque cardiovasculaires ont été associés au développement et/ou à la progression de la SA. Cependant, l'effet d'une BAV sur la progression de la SA n'a pas été investigué, de même qu'aucune étude ne s'est intéressée aux déterminants de progression de la SA en fonction de la morphologie valvulaire (BAV vs. TAV).

2.4.1.8. Effet de la bicuspidie valvulaire aortique, de l'âge, du sexe et de l'ethnicité sur la fibrose et la calcification valvulaire

La calcification et la fibrose valvulaires sont les 2 principales lésions pathologiques retrouvées dans les valves aortiques explantées lors de RVA pour cause de SA sévère. Ces 2 types de lésion sont les principaux contributeurs de la rigidification des feuillets, de leur inaptitude à s'ouvrir correctement et de la sévérité de la SA.

La calcification de la valve aortique est généralement considérée comme la principale lésion pathologique responsable de la SA. Elle se forme de manière irrégulière et non uniforme sur les feuillets valvulaires (42). L'architecture histologique et la formation de la calcification valvulaire seraient différentes entre les patients avec BAV et TAV. En effet, selon l'étude d'*Isner et al.*, la calcification de la TAV apparaît comme une superposition de dépôts calciques alors que celle de la BAV est plus diffuse sur toute la *spongiosa*. Le calcium s'intégrerait à la BAV alors qu'il se déposerait et s'accumulerait sur la TAV. Les mécanismes sous-jacents à ces patrons de calcification différents entre BAV et TAV demeurent cependant inconnus. En outre, *Isner et al.* observent que les BAV semblent assez homogènes et suivraient un même processus de calcification alors que chez les TAV, certaines valves peuvent suivre un autre modèle de calcification, même si une majorité de patients développent de la calcification valvulaire par accumulation de calcium (124).

Les BAV démontrent généralement plus de calcification que les TAV et la calcification survient aussi généralement plus tôt et est plus souvent sévère (125). La fibrose et la calcification valvulaires chez

les BAV augmentent avec l'âge et elles se développent préférentiellement sur le raphé puis la base des feuillets (3, 83). Dans le contexte de la SA, la calcification valvulaire est observable dès l'âge de quarante ans chez les BAV et se développe souvent dans les zones de stress importants (8, 126). Il a donc été émis l'hypothèse que les facteurs mécaniques pouvaient potentialiser la calcification valvulaire chez les BAV (29, 127). En effet, l'étude de *Thubrikar et al.* a montré que les régions des feuillets aortiques où la calcification se développait correspondaient aux zones où les feuillets valvulaires sont le plus soumis à des mouvements de flexion (ex : zones de coaptation), donc les zones où les stress mécaniques sont les plus importants (127). Les stress mécaniques pourraient donc initier ou accélérer la calcification des feuillets valvulaires, et étant donné que les BAV présentent et génèrent plus de stress mécaniques, ces observations pourraient expliquer le développement et la calcification plus précoces de la SA chez les patients avec BAV. Une étude récente de *Zheng et al.* a montré des différences dans les profils d'expression de micro-ARNs entre des BAV et des TAV, mais elle a en plus identifié une voie impliquée dans la calcification des BAV. Elle a montré de manière intéressante que le développement de calcification valvulaire chez les BAV était dû à une surexpression du miR-330-3p (128). La surexpression du miR-330-3p augmente la calcification valvulaire chez les BAV via la voie de signalisation ciblant le gène de la protéine de liaison au CREB (CREBBP) qui en étant sous-exprimé, promeut le développement de la calcification valvulaire (128).

Concernant les différences reliées au sexe en terme de prévalence de la SA, des études rapportent que les femmes avec BAV présentent plus souvent une SA comparativement aux hommes avec BAV (129-131). Cependant, d'autres études comme celle de *Michelena et al.* ne rapportent pas de différences (132). Ces différences de résultats entre les études peuvent potentiellement s'expliquer par la différence des populations évaluées entre les études (étude communautaire vs. étude de cohorte de patients suivis dans un centre tertiaire vs. étude de cohorte de patients référés en RVA). Néanmoins, les études s'accordent sur le fait que les femmes avec BAV avaient généralement une SA comme principale indication de RVA. En ce qui concerne la calcification valvulaire, plusieurs études ont mis en évidence des différences dans la calcification de la valve aortique entre les hommes et les femmes développant une SA. Pour une même sévérité hémodynamique de SA, les hommes présentent plus de calcium sur leur valve aortique que les femmes (133, 134). Ces dernières, bien que développant quand même de la calcification, ont des SA caractérisées principalement par de la fibrose valvulaire. Ceci semble être particulièrement accentué chez les jeunes femmes avec BAV qui peuvent développer des SA sévères sans calcification significative (24). L'étude de *Voisine et al.* a d'ailleurs confirmé ces observations entre hommes et femmes aussi bien chez les BAV que chez les TAV et a montré que comparativement aux hommes, les femmes présentaient moins de calcification valvulaire,

que ce soit les jeunes femmes avec BAV (<60 ans), les femmes plus âgées avec BAV (≥ 60 ans) ou les femmes avec TAV. Les jeunes femmes avec BAV étaient celles qui présentaient le moins de calcification valvulaire et le plus de tissu conjonctif dense comparativement aux femmes plus âgées avec BAV ou aux femmes avec TAV. Globalement, les femmes présentent plus de fibrose valvulaire que les hommes indépendamment de la morphologie valvulaire et de l'âge (135).

Très peu de données existent sur l'existence de différences ethniques dans le contexte de la BAV, de la calcification valvulaire aortique et de la SA. Une étude de *Jilaihawi et al.* a observé que chez des patients référés pour TAVI, les Asiatiques présentaient un fardeau de calcification valvulaire aortique plus important que les Caucasiens (136). Dans cette étude, une forte prévalence de BAV était par ailleurs notée : environ 50% contre 2-10% dans les séries avec des Caucasiens. De plus, la prévalence plus importante de BAV a également été retrouvée dans une autre étude, où 7.9% des enfants chinois avaient une BAV (137), suggérant que la BAV pourrait être plus prévalente chez les Asiatiques. Enfin, il existerait aussi des différences ethniques dans le sous-type de BAV développé. En effet, l'étude inter-ethnique de *Kong et al.* a montré chez 1427 patients avec BAV (55.6% d'Européens, 44.4% d'Asiatiques) que la BAV de type 1 D-NC est plus prévalente chez les Asiatiques que chez les Européens (19.7% vs. 13.6%) alors que chez les Européens, on retrouvait plus souvent des BAV de type 0 que chez les Asiatiques (14.5% vs. 6.8%) (138).

2.4.2. Insuffisance aortique / Régurgitation aortique

L'IA est une valvulopathie caractérisée par un reflux de sang en diastole depuis l'aorte vers le VG (**Figure 2-6**). Elle est généralement causée par un défaut de coaptation des feuillets valvulaires, ce qui rend la valve aortique non-étanche et permet un retour sanguin vers le VG. Ses principales étiologies sont abordées à la section 2.4.2.2.

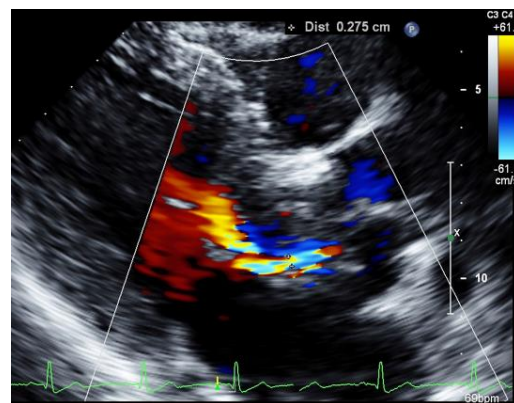


Figure 2-6 : Image échocardiographique d'une insuffisance aortique en vue parasternale long-axe.

Source : Laboratoire équipe Philippe Pibarot

2.4.2.1. Épidémiologie et histoire naturelle

L'IA est une valvulopathie dont la prévalence dans la population générale est d'environ 4.9% selon l'étude de Framingham, avec 0.5% de la population de l'étude qui présentait une IA modérée ou sévère (139). La prévalence d'IA pure varie selon les études, mais les patients avec une BAV ont souvent un certain degré d'IA associée (5). Chez les patients avec une BAV, la prévalence est donc plus élevée et varie entre 7 et 20% (85, 140, 141). L'IA est plus fréquente chez les patients plus jeunes et chez les hommes qui ont aussi généralement des racines aortiques plus larges que les femmes, ce qui peut contribuer par la suite à une baisse de la surface de coaptation entre les feuillets valvulaires et à l'apparition d'une IA (11, 60, 129, 139). Dans l'étude de *Singh et al.*, on observait une prévalence d'IA de 13% chez les hommes et de 8.5% chez les femmes (142). Selon l'étude de *Sabet et al.* 13% des valves aortiques explantées au moment du RVA avaient pour indication principale une IA pure (8). Dans celle de *Michelena et al.*, il y avait environ 47% des patients avec BAV qui avaient une IA à la visite échocardiographique initiale (peu importe le degré de sévérité). Par contre, les interventions pour cause d'IA sévère ne survenaient que dans 3% des patients suivis dans cette cohorte (143). Enfin, dans l'étude de *Tzemos et al.*, 21% des BAV évaluées avaient une IA modérée ou sévère à la visite initiale et 6% de ces patients nécessitaient une intervention pour cause d'IA sévère symptomatique ou de détérioration de la fraction d'éjection du VG (FEVG) (144).

L'IA est une maladie progressive qui comme la SA n'a pas de traitement pharmacologique. Le traitement de l'IA passe donc par une intervention chirurgicale, soit un RVA ou une réparation de la valve aortique, lorsque cette dernière atteint un stade sévère symptomatique ou que la FEVG est altérée (145). Les patients avec une IA sévère ont généralement une mortalité et une morbidité augmentées comparativement à la population générale. En adoptant un traitement conservateur, les patients symptomatiques sont plus à risque de mortalité : le taux de mortalité annuel est estimé à 25% (146, 147). Ceci s'explique par le déclin rapide du statut fonctionnel une fois que les symptômes apparaissent. En effet, le décès survient généralement à l'intérieur de 4 ans suite à l'apparition de symptômes d'angine de poitrine et à l'intérieur de 2 ans lorsque l'insuffisance cardiaque survient et qu'il n'y a pas d'intervention pour corriger l'IA (148). Les patients avec une IA modérée à sévère asymptomatique qui ne présentent pas de dysfonction du VG ont généralement un bon pronostic pendant plusieurs années. Ils ont un risque de devoir subir un RVA d'environ 4% par année, avec 90% des patients qui restent asymptomatiques 3 ans après le diagnostic, 81% 5 ans après le diagnostic et 75% 7 ans après le diagnostic (148). Par contre, une FEVG abaissée (<50%) est associée avec une baisse du pronostic même chez les patients asymptomatiques (146, 147).

2.4.2.2. Étiologies

Il existe de nombreuses étiologies à l'IA. L'IA survient généralement lorsque la valve aortique présente elle-même un défaut (principalement un prolapsus valvulaire ou une endocardite infectieuse) ou lorsque « l'appareil de soutien » de la valve aortique, à savoir la racine aortique, présente une anomalie (principalement une dilatation de la racine aortique). Ces deux types d'étiologie peuvent être impliqués simultanément, notamment chez les patients avec BAV (5, 83). L'IA peut se présenter sous une forme aiguë ou chronique et ceci influence la présentation clinique et la prise en charge des patients. Chez les BAV, l'IA chronique est généralement celle qui se développe (148). Les IA chroniques sont généralement bien tolérées par le VG et les patients, et ces derniers peuvent rester asymptomatiques pendant quelques années avant le développement de symptômes lorsque le VG développe une dysfonction. Les IA chroniques sont souvent dues à une valve aortique anormale comme la BAV ou à une dilatation progressive de la racine aortique, mais des causes plus rares comme la maladie rhumatismale ou des maladies inflammatoires et infectieuses peuvent aussi en être à l'origine (ex : la syphilis, la maladie de Takayasu, ...). De son côté, l'IA aiguë est plutôt mal tolérée car elle provoque une hypotension due à la chute soudaine du débit cardiaque et elle peut entraîner un choc cardiogénique. Elle peut être due à une endocardite infectieuse, à une dissection aortique au niveau de l'anneau aortique ou encore à un traumatisme thoracique.

2.4.2.3. Impact de l'insuffisance aortique sur le ventricule gauche

L'IA provoque une surcharge de volume dans le VG (augmentation de la pré-charge). À mesure qu'elle progresse, le VG se dilate pour accommoder le reflux de sang croissant et développe une hypertrophie excentrique. En présence d'une IA, le volume d'éjection total est augmenté étant donné que le VG éjecte à la fois le volume d'éjection antégrade et le volume régurgitant. L'augmentation du volume télédiastolique du VG est le principal mécanisme compensatoire pour maintenir un volume d'éjection antégrade normal. En outre, l'augmentation du volume d'éjection entraîne une augmentation de la pression artérielle systolique, tandis que le reflux de sang depuis l'aorte vers le VG entraîne une baisse de la pression artérielle diastolique. Plus l'IA est importante, plus la baisse est rapide. Ainsi dans le contexte d'une IA, avec l'augmentation du volume télédiastolique du VG et l'augmentation de la pression systolique, le VG fait face à la fois à une surcharge de volume et à une surcharge de pression. La pré-charge et la post-charge sont augmentées (139, 148). Lorsque le VG n'est plus capable d'éjecter le sang efficacement contre la post-charge, le volume télésystolique augmente progressivement, de même que le volume télédiastolique, toujours dans le but de maintenir le volume d'éjection antégrade, mais cela se traduit par une réduction progressive de la FEVG. À mesure que le VG se dilate, de la fibrose myocardique apparaît et entraîne une dysfonction progressive du VG qui devient moins compliant et où les pressions de remplissage augmentent. Enfin,

la diminution de la fonction systolique du VG et la diminution du débit cardiaque antégrade mènent progressivement à l'apparition de symptômes d'insuffisance cardiaque (ex : essoufflement à l'effort) (148).

2.4.2.4. Valve aortique bicuspidie et endocardite infectieuse

L'endocardite infectieuse est une infection de l'endocarde généralement causée par des bactéries (le plus souvent des staphylocoques et des streptocoques). Elle survient généralement chez des patients à risque, qui présentent des anomalies cardiaques telles que la BAV, et chez qui un point d'entrée (ex : la bouche, suite à une intervention chez le dentiste) a permis à des bactéries de rejoindre la circulation sanguine et d'infecter l'endocarde et/ou les valves cardiaques. Elle mène au développement de végétations sur les valves cardiaques dont la valve aortique. À long terme, l'endocardite peut causer la perforation de la valve aortique et mener à une IA aigue significative (5).

Dans les premières séries de cas et d'études, le risque d'endocardite chez les patients avec BAV était de 0.3% à 2% par patient-année chez l'adulte. Elle se retrouve le plus souvent chez les hommes et les jeunes adultes avec BAV que chez les patients âgés (60, 149). Par contre, les données plus récentes suggèrent une incidence beaucoup moins élevée de l'endocardite chez les patients avec BAV. Le risque d'endocardite étant relativement faible, cela a mené à la suppression de la recommandation de l'*American Heart Association/American College of Cardiology* (AHA/ACC) de donner systématiquement une antibioprophylaxie aux patients avec une BAV, sauf chez ceux à risque ou ayant des antécédents d'endocardite (5). Néanmoins, une étude récente de *Zegri-Reiriz et al.* a invité à reconsidérer cette recommandation puisqu'elle a montré que les patients avec une BAV présentaient plus d'endocardites infectieuses à streptocoques *Viridans* et d'origine odontologique que des patients classifiés à haut risque et présentant une indication d'antibioprophylaxie. Elle a également montré que les patients avec BAV et développant une endocardite infectieuse avaient autant de complications cardiaques que des patients jugés à haut risque et qu'ils devaient subir plus souvent une chirurgie cardiaque que ces derniers (**Figure 2-7**) (150).

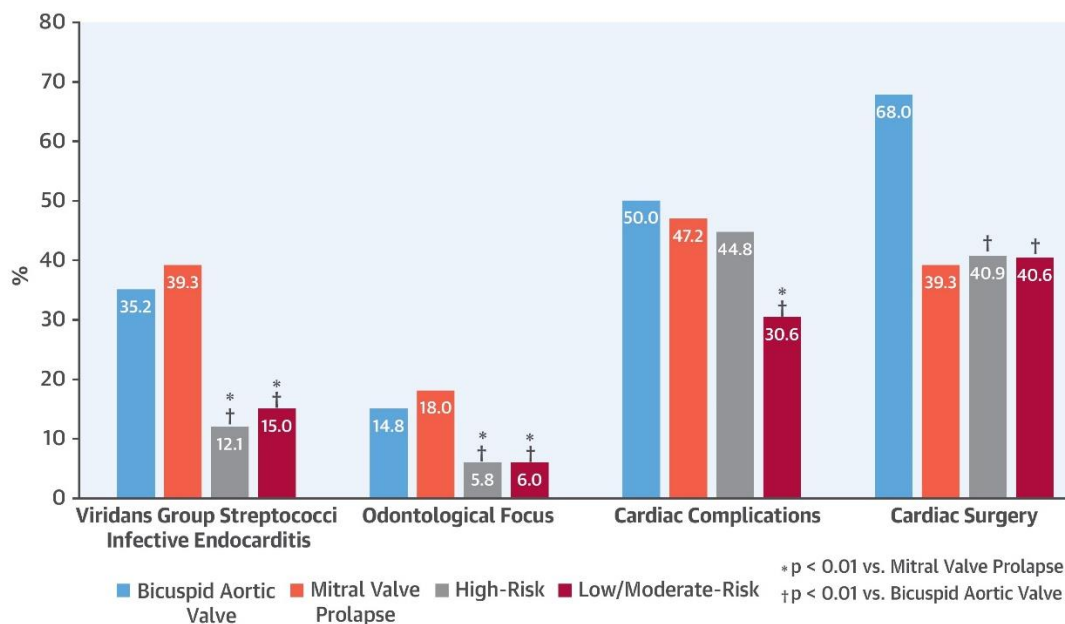


Figure 2-7 : Proportions de patients avec une BAV et présentant une endocardite infectieuse à streptocoques Viridans, d'origine odontologique, associée avec des complications cardiaques ou associée avec une chirurgie cardiaque.

Les patients avec une BAV sont comparés avec 3 autres groupes de patients : des patients avec un prolapsus de la valve mitrale, des patients à haut risque d'endocardite et des patients à faible/moyen risque d'endocardite.

Reproduit avec permission de Zegri-Reiriz et al. (150)

2.4.3. Maladie valvulaire aortique mixte

2.4.3.1. Épidémiologie

La maladie valvulaire aortique mixte (MAVD) est une valvulopathie caractérisée par la présence concomitante d'une composante sténotique (SA) et d'une composante régurgitante (IA). Il s'agit de la maladie valvulaire mixte la plus fréquente. Une étude de registre nationale suédoise a rapporté que parmi 36 319 patients diagnostiqués avec une SA, 6.8% avait une IA concomitante et que parmi 13 853 patients diagnostiqués avec une IA, 17.9% avait une SA concomitante (151, 152). Dans les pays dits à haut revenu, la maladie congénitale, principalement la BAV (37-49%) et la maladie dégénérative (53%) étaient les deux principales étiologies de la MAVD chez des patients ayant subi un RVA (153). Bien qu'elle soit souvent de sévérité légère, l'IA (et donc la MAVD) est présente chez 75% des patients âgés et ayant une SA (148).

Les BAV développent souvent une MAVD. En général, l'une des 2 lésions est prédominante et il s'agit souvent de la SA (154). Cependant, il existe des patients avec BAV chez qui ces 2 valvulopathies peuvent être de même sévérité. Étant donné que la SA et l'IA peuvent interagir ensemble et qu'elles impliquent de manière concomitante les mécanismes physiopathologiques des

deux valvulopathies, cela peut rendre plus difficile l'évaluation de la sévérité de la MAVD et l'évaluation de son impact sur le VG (151). Néanmoins, comme pour les autres atteintes de la valve aortique, son traitement repose principalement sur le RVA.

2.4.3.2. Physiopathologie et évolution de la maladie valvulaire aortique mixte

La physiopathologie de la MAVD et les répercussions sur le VG sont complexes et dépendent de la sévérité de la SA et de l'IA, et de la durée d'exposition à ces dernières. Dans la MAVD, il y a à la fois une surcharge de pression et une surcharge de volume. L'IA est associée à une dilatation du VG pour accommoder la surcharge de volume et à une augmentation du volume d'éjection pour maintenir le débit cardiaque. Lorsque la SA est présente en même temps, il y a en plus une surcharge de pression, une hypertrophie du VG et une compliance ventriculaire et artérielle diminuée. On observe au fur et à mesure avec la MAVD, une augmentation disproportionnée de la pression intraventriculaire en diastole par rapport à l'augmentation de volume, et une augmentation de la tension pariétale. De même, par rapport à une IA pure, l'hypertrophie concentrique du VG associée à la SA dans la MAVD peut empêcher le VG de dilater autant que prévu. En effet, le volume télédiastolique est moins important et le volume d'éjection est moins augmenté, donc les dimensions du VG dépassent rarement les 50 mm même avec la surcharge de volume due à l'IA. Par contre, la surcharge de volume avec l'augmentation du volume d'éjection contribue à l'augmentation de la pression systolique (**Figure 2-8**) (151, 153, 155).

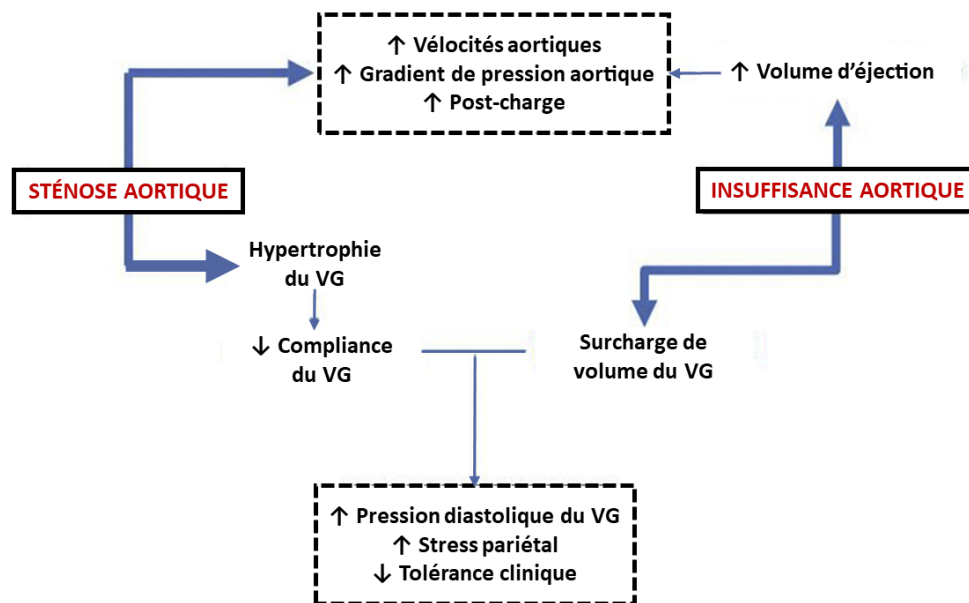


Figure 2-8 : Mécanismes physiopathologiques impliqués dans la maladie valvulaire aortique mixte.

VG, ventricule gauche.

Reproduit avec permission de Unger & Tribouilloy (155) ©2020 Elsevier

Les principaux facteurs de risque associés avec le développement de symptômes et d'insuffisance cardiaque chez les patients avec une MAVD sont : l'âge, la sévérité de la SA ou de l'IA à la visite initiale, une masse indexée du VG importante, un remodelage concentrique prononcé et la présence d'une dysfonction diastolique (151). Peu de données existent sur le pronostic et l'évolution des patients avec MAVD. Cependant, ils auraient potentiellement un devenir et des événements aderses pires que ceux des patients avec une valvulopathie isolée. Ils peuvent avoir une MAVD modérée et présenter des événements similaires à ceux retrouvés chez des patients avec une SA sévère pure. En effet, l'hypertrophie concentrique associée à une SA modérée peut provoquer une dysfonction diastolique et rendre le VG moins compliant même face à une IA légère (151, 154, 156).

Dans le contexte plus particulier de la BAV, une étude de *Egbe et al.* a étudié la MAVD modérée à sévère chez 138 patients (51 ans en moyenne et 81% d'hommes) durant un suivi moyen de 8.5 ans et celle-ci a rapporté que 67% des patients avaient eu un RVA après un suivi moyen de 3.7 ans. Les patients étaient indemnes de RVA chez 84% d'entre eux après 1 an de suivi, 51% après 5 ans et 20% après 10 ans (157).

2.4.4. Effet du sous-type de valve aortique bicuspidale sur le développement des maladies valvulaires

Fernandez et al. ont montré que l'étiologie des différents sous-types de BAV était différente (63). D'autres études ont ensuite montré que le sous-type de BAV pouvait aussi être associé avec le développement et la progression de certains types de dysfonction valvulaire. Par exemple, *Fernandes et al.* ont investigué dans une cohorte de 1135 enfants et adolescents ayant eu un diagnostic de BAV (70.4% BAV G-D, 28.2% BAV D-NC et 1.4% BAV G-NC), la relation entre le sous-type de BAV et le développement des maladies valvulaires et anomalies congénitales associées (59). Cette étude a montré que la BAV D-NC avait 2 fois plus de risque de présenter une valvulopathie significative (SA ou IA \geq modérée), et ce, même après ajustement pour l'âge et le sexe dans les analyses. Dans cette même étude, où 55% des patients avec une coarctation de l'aorte avaient aussi une BAV associée, 89% de ces patients avaient une BAV G-D. Les patients qui présentaient une BAV et une coarctation de l'aorte avaient des valvulopathies de moindre sévérité. Ainsi, cette étude montre que le sous-type de BAV est fortement corrélé avec les dysfonctions valvulaires développées, au moins chez les enfants et les adolescents. La BAV G-D est plutôt associée à la présence de coarctation de l'aorte tandis que la BAV D-NC est plutôt reliée à des valvulopathies significatives (59).

Ce même groupe de *Fernandes et al.* a voulu vérifier si le sous-type de BAV avait aussi un impact sur la survenue d'événements, à savoir sur les interventions valvulaires. Ainsi, parmi 310 patients avec BAV (65% BAV G-D, 35% BAV D-NC), les patients avec une BAV D-NC avaient une progression plus rapide de leur dysfonction valvulaire (SA ou IA) et étaient dirigés plus rapidement vers une intervention sur la valve aortique. La BAV D-NC avait 3 à 4 fois plus de risque de devoir subir une intervention (HR=4.5, après ajustement pour le temps de suivi et HR=2.9, après ajustement pour l'âge, le sexe et la présence de coarctation de l'aorte). L'indication principale de l'intervention sur la valve aortique était la SA (158). Au contraire, dans l'étude de *Sabet et al.*, où 315 patients avec une BAV ont subi un RVA, la majorité des patients opérés présentaient une BAV G-D. Ces résultats sont discordants avec ceux retrouvés dans les études précédentes. L'hypothèse soulevée pour expliquer cette différence est que les études précédentes ont été principalement faites sur des populations pédiatriques alors que celle de *Sabet et al.* a été faite chez des adultes. Il est possible que la proportion d'adultes avec une BAV G-D nécessitant un RVA soit plus importante que celle observée chez les enfants, car la plupart des jeunes enfants avec une BAV D-NC se seraient déjà faits opérer avant d'atteindre l'âge adulte (8, 158). Les patients avec une BAV D-NC sont plus fréquents chez les enfants (30%–40%) que chez les adultes (\approx 20%), ce qui reflète probablement un processus de sélection naturelle où les phénotypes les moins susceptibles de développer une dysfonction persistent jusqu'à l'âge adulte (149). Le fait que le sous-type de BAV ne soit pas prédicteur d'événements chez les adultes pourrait aussi refléter le rôle des facteurs de risque cardiovasculaire et/ou des processus de dégénérescence plus avancés rencontrés chez les adultes (5).

D'autres études chez des adultes avec BAV dont une étude coréenne menée par *Kang et al.* chez 167 patients avec BAV (55.7% BAV G-D [avec ou sans raphé] et 44.3% BAV D-NC ou BAV G-NC [avec ou sans raphé]), ont montré que les patients avec une BAV D-NC ou G-NC avaient plus de SA modérée à sévère que les patients avec une BAV G-D (66 vs. 46%). Par contre, les patients avec une BAV G-D avaient plus d'IA modérée à sévère que les patients avec une BAV D-NC ou G-NC (32 vs. 7%) (159). Dans une autre étude coréenne de *Shin et al.*, où il y avait 209 patients avec BAV (62% BAV orientée antéro-postérieurement vs. 38% BAV orientée latéralement et 57% avec raphé vs. 43% sans raphé), il a été observé que la BAV orientée antéro-postérieurement présentait plus souvent un raphé (78%), était plus souvent présente chez des hommes et était plus souvent associée avec une IA. Au contraire, la BAV avec une orientation latérale présentait plus souvent une BAV sans raphé et était plus souvent associée avec une SA. Dans cette étude, il y avait eu 33.5% de SA, 33.0% d'IA, 27.8% de MAVD et 5.7% de BAV avec une fonction normale (160).

2.5. Pathologies de l'aorte

L'aorte est le plus gros vaisseau sanguin du corps humain. Elle permet d'acheminer le sang oxygéné dans la circulation systémique pour perfuser les différents organes de l'organisme. Sa paroi se compose principalement de 3 tuniques (couches) : une couche interne appelée l'intima, une couche externe appelée l'adventice et une couche intermédiaire appelée la média (**Figure 2-9**). Cette structure de la paroi artérielle permet à l'aorte d'être COMPLIANTE et d'accommoder le volume sanguin éjecté à haute pression depuis le VG.

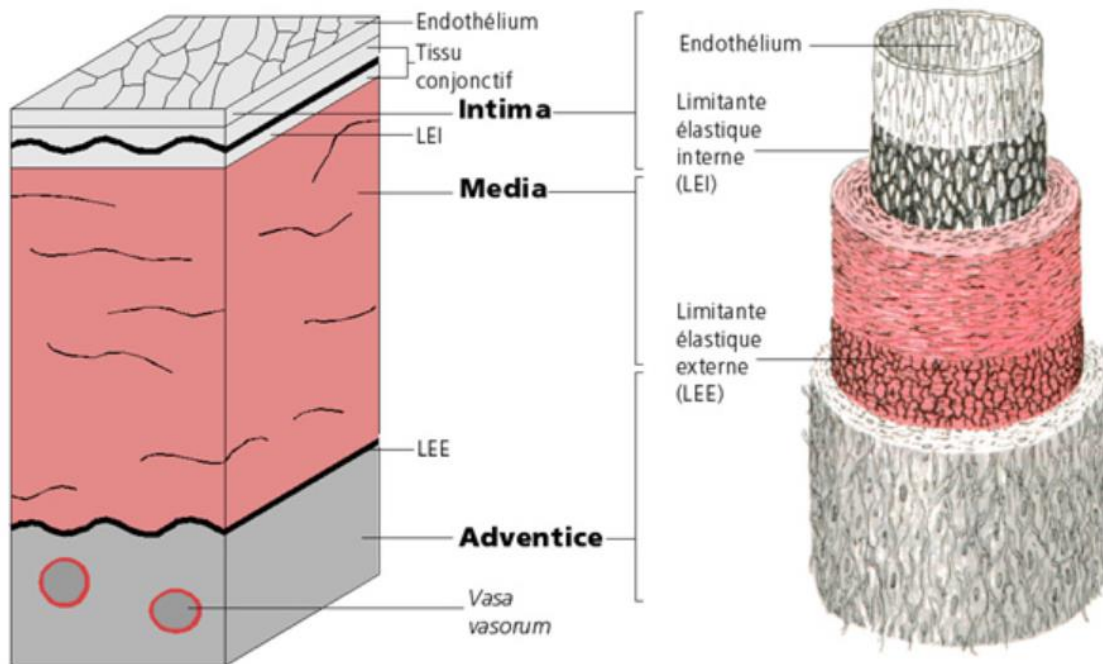


Figure 2-9 : Structure de la paroi de l'aorte.
Source : <http://www.123bio.net/revues/jleoni/1chap2.html>

L'aorte peut être séparée en plusieurs segments : la racine aortique, l'aorte ascendante, la crosse aortique, l'aorte thoracique descendante et l'aorte abdominale (**Figure 2-10**).

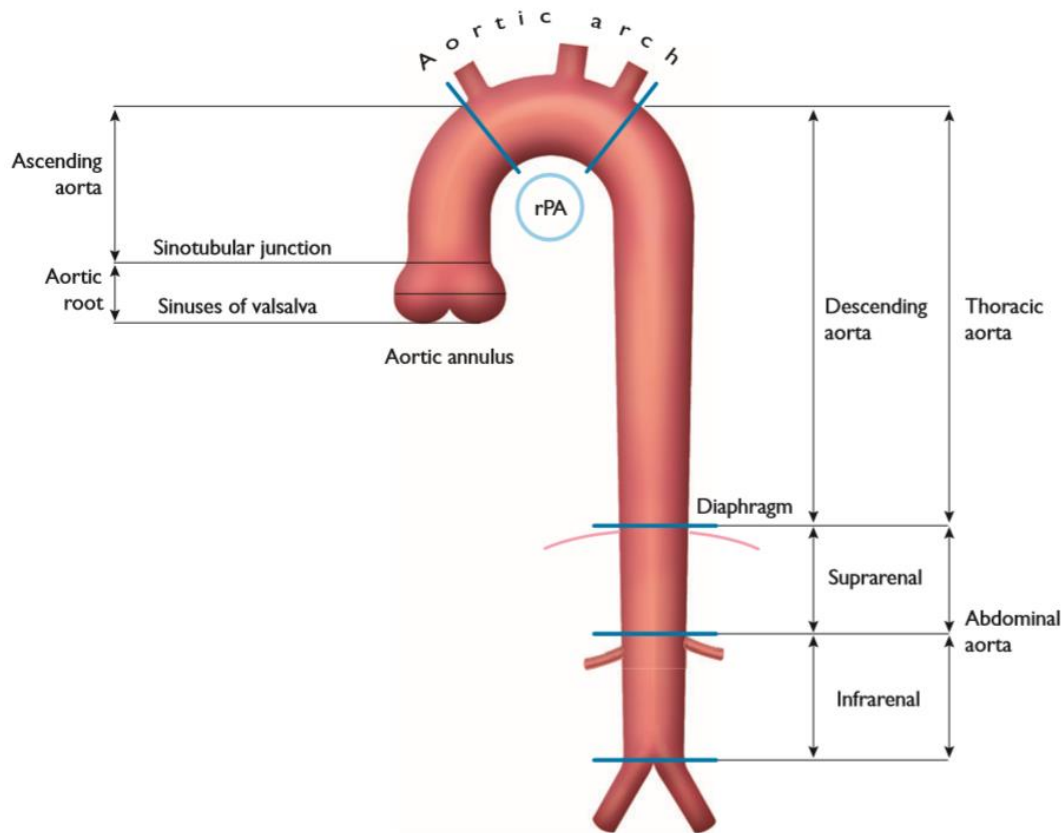


Figure 2-10 : L'aorte et ses différents segments.
Reproduit avec permission de Erbel et al. (161)

2.5.1. Dilatation de l'aorte

La dilatation de l'aorte peut affecter plusieurs segments de l'aorte. Les 3 principales régions affectées sont l'aorte ascendante tubulaire [type 1], l'aorte proximale qui comprend à la fois l'aorte ascendante tubulaire et la crosse aortique [type 2] et la racine aortique, au niveau des sinus de Valsalva [type 3] (**Figure 2-11**) (12, 149).

On rapporte généralement une prévalence de 50% de dilatation de l'aorte chez les patients avec BAV (58). La dilatation de l'aorte ascendante est la plus fréquente, comptant pour environ 70% des dilatations aortiques, tandis que la dilatation de la racine aortique compte pour environ 20% des dilatations de l'aorte (59, 149, 162, 163). Les patients avec BAV présentent généralement des dimensions aortiques (au niveau de l'anneau aortique, de la racine aortique, et de l'aorte ascendante tubulaire) plus importantes comparativement à des patients avec TAV, même après ajustement pour des facteurs confondants tels que les pressions artérielles ou encore la vitesse transaortique maximale (5, 12, 164).

La prévalence de la dilatation de l'aorte ascendante augmente avec l'âge pour atteindre 56% chez les moins de 30 ans, 74% chez les 30-39 ans, 85% chez les 40-49 ans, 91% chez les 50-60 ans, et 88% chez les plus de 60 ans (12). En outre, mis à part l'âge, les autres facteurs de risque associés avec la dilatation de l'aorte sont une pression artérielle systolique élevée, le sexe masculin ou encore la présence d'une maladie valvulaire significative (5).

Il n'existe pas de traitement pharmacologique recommandé pour la prévention ou le ralentissement de la dilatation de l'aorte chez les patients avec BAV. Le traitement de la dilatation de l'aorte passe généralement par une intervention chirurgicale où l'on retire et l'on remplace la portion dilatée de l'aorte, lorsque la dilatation atteint des seuils chirurgicaux (Voir section 3.6.3).

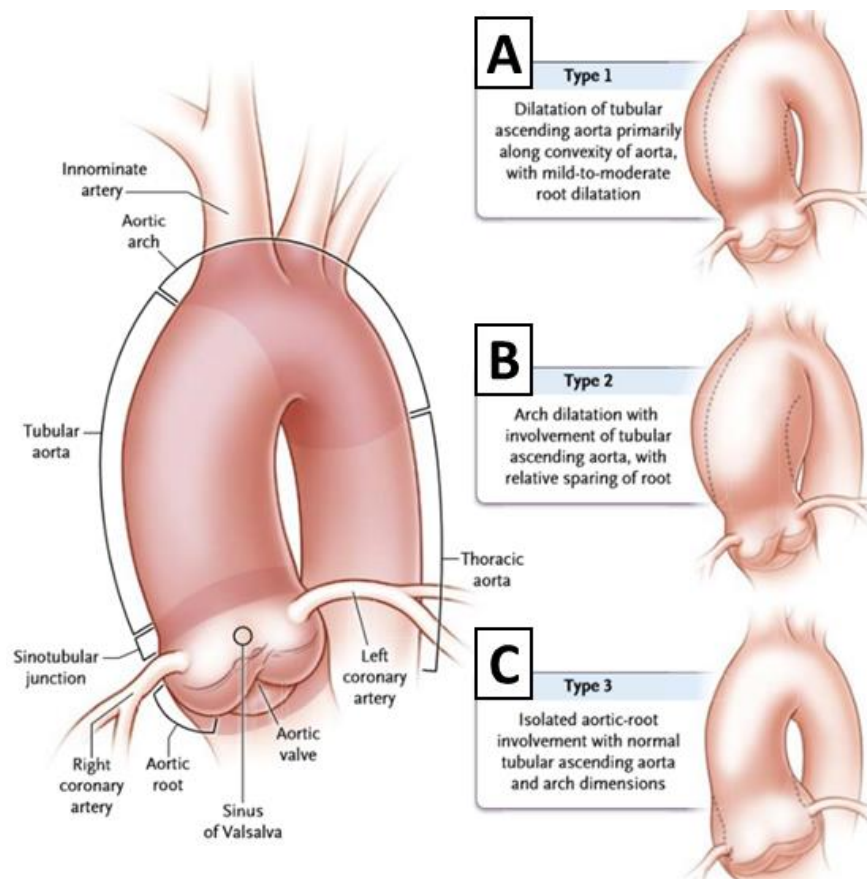


Figure 2-11 : Dilatation de l'aorte.

(A) Dilatation isolée de l'aorte ascendante tubulaire; (B) Dilatation de l'aorte proximale (au niveau de l'aorte ascendante tubulaire et de la crosse aortique); (C) Dilatation isolée de la racine aortique

Reproduit avec permission de Verma & Siu (12) ©2014 Massachusetts Medical Society

2.5.2. Dissection aortique

Les patients présentant une dilatation de l'aorte sont plus à risque de développer une dissection aortique (5). La dissection aortique est une maladie de l'aorte caractérisée par une déchirure de la paroi aortique, au niveau de l'intima, ce qui permet une infiltration de sang et provoque le décollement des couches de la paroi aortique. Ce décollement dans la paroi aortique mène à la formation d'une fausse lumière où le sang sous haute pression s'accumule et peut continuer à décoller l'aorte dans toute sa longueur. L'incidence annuelle de la dissection aortique est estimée à 2-3.5 cas pour 100 000 personnes. Il s'agit d'une pathologie qui présente un haut taux de mortalité, surtout lorsque la dissection survient au niveau de l'aorte ascendante. Dans ce cas, elle constitue une urgence médicale qui nécessite une intervention chirurgicale immédiate pour la corriger (161, 165, 166).

La dissection aortique peut être classifiée en plusieurs types selon les classifications de De Bakey ou de Stanford. Ces dernières se font en fonction de la localisation et/ou de l'étendue de la dissection. Le type A de Stanford concerne les dissections aortiques qui touchent l'aorte ascendante et regroupe à la fois le type I (dissection qui débute à l'aorte ascendante et qui s'étend jusqu'à l'aorte descendante) et le type II (dissection qui débute et reste localisée à l'aorte ascendante) de De Bakey. Le type B de Stanford et le type III de De Bakey concernent les dissections aortiques débutant et restant localisées à l'aorte descendante (**Figure 2-12**) (161). La dissection aortique de type A de Stanford est la plus fréquente et représente 60 à 70% des cas de dissections aortiques (167, 168).

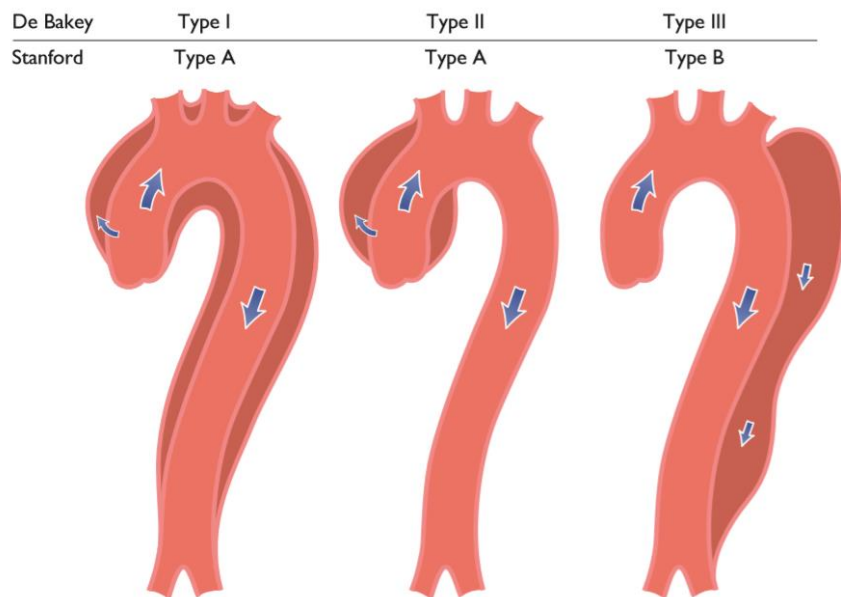


Figure 2-12 : Classification des types de dissection aortique en fonction de la classification de Stanford et de De Bakey.

Reproduit avec permission de Erbel et al. (161)

Chez les patients avec une BAV, la dissection aortique survient généralement à un jeune âge et la prévalence est d'environ 4%. Cependant, on estime que le risque est plus faible dans les études plus récentes et contemporaines, notamment avec le suivi des patients qui est devenu meilleur (5, 83). L'étude menée par *Michelena et al.* n'a rapporté aucun cas de dissection aortique, tandis que celle de *Tzemos et al.* rapporte seulement une incidence de 0.1% par patient-année dans une cohorte de 642 patients avec BAV (143, 144). Dans une autre étude de *Michelena et al.*, les auteurs rapportent la survenue de 2 dissections aortiques parmi 416 patients avec BAV suivis pour une durée moyenne de 16 ans. L'incidence de la dissection aortique chez les patients avec BAV serait 8 fois plus élevée que dans la population générale (estimée de 1980 à 2010), mais demeure tout de même très faible avec un risque de 0.03% par année et jusqu'à 0.4-0.5% chez les patients avec un anévrisme de l'aorte et âgés de plus de 50 ans (169). Chez les patients avec BAV, la dissection aortique touche aussi le plus souvent l'aorte ascendante, et bien qu'elle survienne généralement chez les patients avec une aorte ascendante dilatée, elle peut aussi survenir chez des patients avec une aorte de taille normale (5). Par ailleurs, elle peut survenir aussi bien chez des patients avec BAV fonctionnelle que chez des patients avec une BAV sténosée (83). Plusieurs facteurs de risque sont associés avec la dissection aortique dont la taille de l'aorte, sa rigidité, le sexe masculin ou encore la présence d'une histoire familiale de dissection aortique (5).

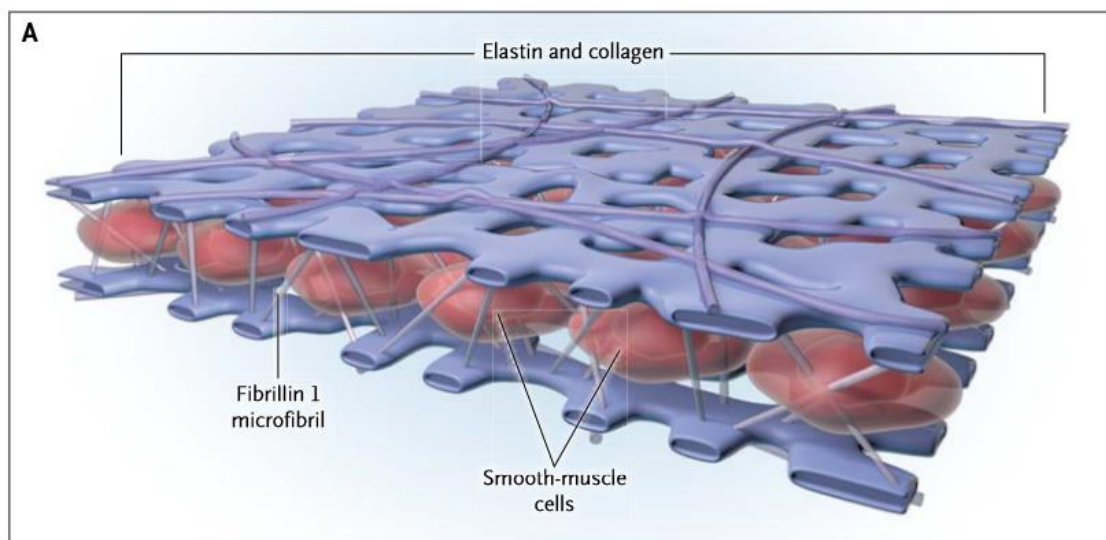
2.5.3. Physiopathologie et développement de l'aortopathie associée à la bicuspidie valvulaire aortique

Plusieurs mécanismes physiopathologiques seraient responsables de l'aortopathie présente chez les patients avec une BAV. Son développement serait multifactoriel. Il y aurait à la fois la susceptibilité génétique présente de manière inhérente chez les BAV et les facteurs hémodynamiques dus à la morphologie anormale de la BAV, au jet aortique souvent plus excentrique, aux valvulopathies et aux patrons de flux anormaux générant des stress de cisaillement, des vortex et des turbulences dans l'aorte. La contribution exacte des facteurs génétiques et hémodynamiques n'est pas clairement établie mais ils sont probablement tous les 2 impliqués (12). La combinaison de ces différents facteurs jouerait un rôle dans la susceptibilité plus accrue des BAV à développer une aortopathie (30).

Les bases génétiques de l'aortopathie sont tout d'abord confortées par la présence d'aortopathie chez les apparentés de 1^{er} degré des patients avec une BAV. En effet, il y a une atteinte de l'aorte chez certains apparentés des patients avec BAV, même si ces apparentés ont une TAV. Ensuite, il y a des patients avec BAV qui continuent d'avoir une dilatation de leur aorte même après la correction d'une valvulopathie concomitante. En outre, plusieurs anomalies présentes intrinsèquement dans l'aorte des

patients sont dues à des mutations génétiques touchant aux éléments constituant la matrice extracellulaire de la paroi aortique. Enfin, la présence de dimensions aortiques plus importantes chez les patients avec BAV, même après ajustement pour la pression artérielle et la vélocité transaortique maximale, et même chez ceux avec des BAV fonctionnelles, supportent également les bases d'une implication génétique. Une migration anormale des cellules de la crête neurale serait aussi une hypothèse pour expliquer la survenue de la BAV et de l'aortopathie associée (12).

Dans les parois aortiques des patients avec BAV, on observe une perte des microfibrilles de fibrilline-1, semblable à ce qui est retrouvé chez les patients avec le syndrome de Marfan et avec une mutation du gène *FBNI*. On retrouve également un remodelage délétère de la matrice extracellulaire avec un déséquilibre entre les MMPs et leurs inhibiteurs tissulaires (les TIMPs). Il y a une augmentation significative de l'activité des MMPs (notamment MMP-2 et MMP-9) alors que celle des TIMPs est réduite (notamment TIMP1). Les MMPs sont des enzymes de dégradation dont une augmentation de l'activité provoque un affaiblissement de la paroi aortique, une dégénérescence de cette dernière et favorise une dilatation de l'aorte. (3, 5, 50, 60, 81). Les différentes modifications histopathologiques de la matrice extracellulaire de la paroi aortique (perte de cellules musculaires lisses, nécrose médiastinique, fragmentation des fibres élastiques, apoptose des cellules musculaires lisses, perturbation de la média aortique) affectent donc l'intégrité structurelle de la paroi aortique et contribuent à la pathogenèse de la dilatation aortique (**Figure 2-13**). Des études ont aussi mis en évidence une dérégulation de la voie de signalisation TGF- β , impliquée dans le remodelage vasculaire, comme explication potentielle à l'aortopathie associée à la BAV (3, 5, 12, 58, 60, 81).



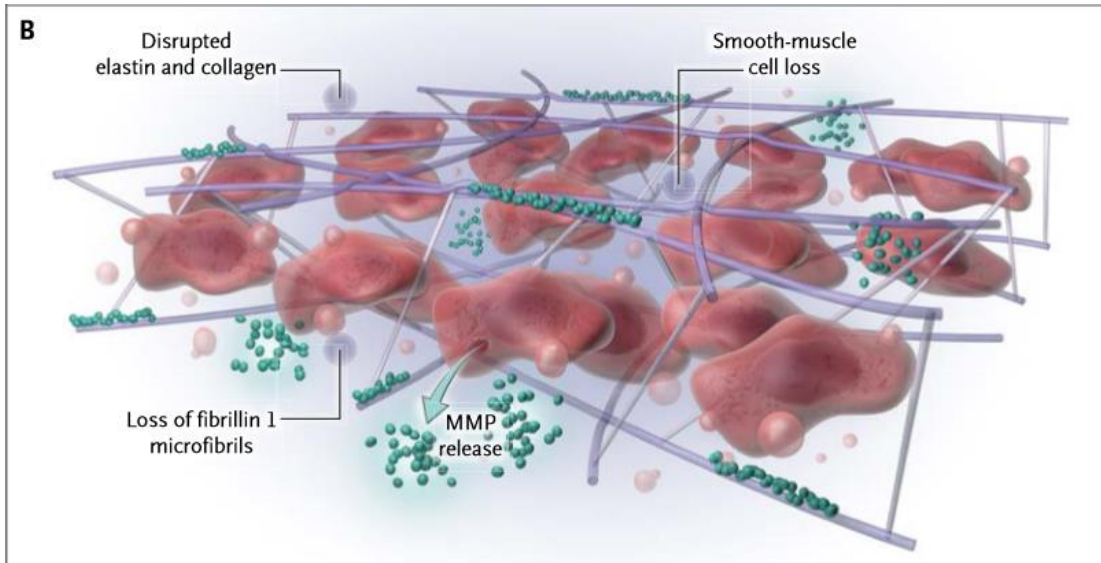


Figure 2-13 : Schéma illustrant les altérations histopathologiques de la matrice extracellulaire de la paroi aortique chez les patients avec une BAV et une aortopathie associée.

(A) paroi aortique normale; (B) paroi aortique altérée.

Reproduit avec permission de Verma & Siu (12) ©2014 Massachusetts Medical Society

En bref, comparativement aux patients avec une TAV, les analyses pathologiques des parois aortiques de patients avec BAV mettent en évidence des anomalies telles qu'une destruction de la média aortique, la perte de tissu élastique et l'augmentation d'apoptose, un mécanisme clé dans la perte des cellules musculaires lisses (3, 30, 60). Il est cependant important de noter que les changements dans la média de l'aorte peuvent être présents indépendamment de la présence de dysfonctions valvulaires et que des altérations de la paroi aortique peuvent aussi être retrouvées dans des aortes non dilatées de patients avec BAV (5, 27).

Plusieurs éléments mettent en évidence une contribution de facteurs hémodynamiques dans l'aortopathie associée à la BAV, dont la présence de patrons de flux anormaux dans l'aorte (**Figure 2-14**) (12, 14). Bien que la BAV puisse être fonctionnellement normale, la morphologie anormale de la valve altère le flux sanguin, ce qui produit des jets aortiques plus excentriques, plus turbulents et des patrons de flux anormaux dans l'aorte proximale, favorisant ainsi la dilatation aortique (13). Ces patrons de flux anormaux mènent à des stress mécaniques tels qu'une augmentation des stress de cisaillement (*wall shear stress*) ou de friction sur la paroi aortique, et contribuent à la susceptibilité qu'ont les patients avec BAV de dilater leur aorte. Ces stress mécaniques et hémodynamiques peuvent provoquer une augmentation de l'expression des MMPs qui régulent la dégradation de la matrice extracellulaire et l'apoptose des cellules musculaires lisses (27).

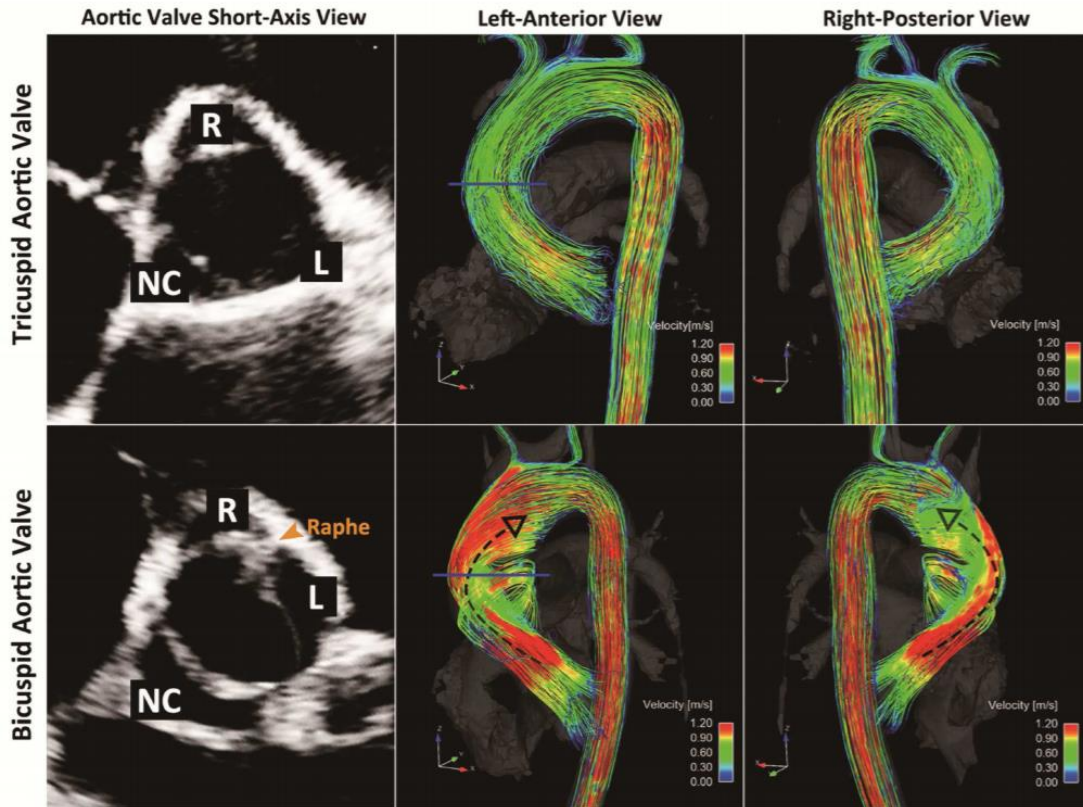


Figure 2-14 : Images d'imagerie par résonance magnétique de flux 4D montrant les patrons de flux dans l'aorte de patients avec une BAV et une TAV.

L, feuillet coronarien gauche; NC, feuillet non-coronarien; R, feuillet coronarien droit

Les images du haut sont obtenues chez un patient avec une TAV (à gauche : une TAV en vue échocardiographique court-axe, au milieu : les patrons de flux aortique en vue antérieure-gauche à l'IRM, à droite : les patrons de flux aortique en vue postérieure-droite à l'IRM).

Les images du bas sont obtenues chez un patient avec une BAV avec une fusion des feuillets coronariens gauche et droit (à gauche : une BAV en vue échocardiographique court-axe, au milieu : les patrons de flux aortique en vue antérieure-gauche à l'IRM, à droite : les patrons de flux aortique en vue postérieure-droite à l'IRM).

Reproduit avec permission de Shan et al. (170) ©2017 Elsevier

2.5.4. Effet du sous-type de valve aortique bicuspid et des maladies valvulaires sur la dilatation de l'aorte

Comme pour les maladies valvulaires, le sous-type de BAV peut aussi avoir un impact sur l'aorte et le type d'aortopathie développée (**Figure 2-15**). En effet, les différents sous-types de BAV mènent à différents patrons de flux altérés, à des stress de cisaillement différents sur la paroi aortique et donc affectent différemment l'intégrité de la paroi aortique (12).

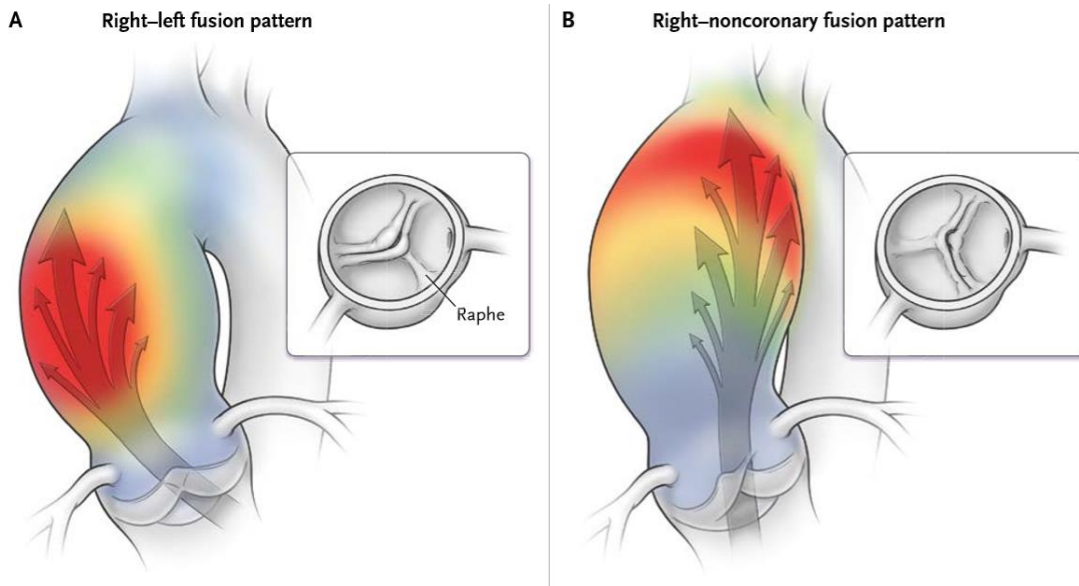


Figure 2-15 : Impact du sous-type de BAV sur les patrons de dilatation de l'aorte.

(A) BAV avec fusion G-D; (B) BAV avec fusion D-NC

Plus la couleur d'une zone de la paroi aortique se rapproche de l'orange et du rouge, plus la paroi aortique à cet endroit est soumise à des vitesses et des stress importants.

Reproduit avec permission de Verma & Siu (12) ©2014 Massachusetts Medical Society

Ce sont des études d'imagerie par résonance magnétique (IRM) de flux 4D qui ont permis de mettre en évidence ces différences. Ainsi, une BAV G-D est plutôt associée à un jet aortique orienté vers la paroi antérieure droite de l'aorte ascendante et le flux sanguin se propage dans une direction hélicoïdale dirigée vers la droite. La dilatation aortique qui en résulte touche alors de manière prédominante l'aorte ascendante. Dans le cas d'une BAV D-NC, le jet aortique est dirigé vers la paroi postérieure de l'aorte et favorise plutôt une dilatation de l'aorte proximale proche de la crosse aortique (12). Ces observations faites dans des petits nombres de patients doivent cependant être confirmées car l'orientation et le type de BAV ne permettent pas de prédire les événements à long terme (12, 143, 144, 169).

La dilatation de la racine aortique est souvent retrouvée chez des patients avec BAV G-D alors que la BAV D-NC est plutôt associée avec une dilatation de l'aorte ascendante (149, 171). Dans une sous-analyse de l'étude ASTRONOMER (*Clinical Trials #NCT00800800*), Jassal *et al.* ont montré chez 89 patients avec BAV et SA (63 BAV G-D, 26 BAV D-NC) que les BAV G-D avaient de plus larges anneaux aortiques et des dimensions plus importantes au niveau de la racine aortique comparativement aux BAV D-NC (172). Dans l'étude de Russo *et al.*, chez 115 patients avec BAV opérés pour l'aorte ascendante, les patients avec BAV G-D montraient une atteinte et une dégénérescence plus sévère de leur paroi aortique (plus d'inflammation de l'aorte ascendante, de

fibrose, de nécrose média-kystique, de fragmentation des fibres élastiques) comparativement aux autres sous-types de BAV (58). L'étude de *Mahadevia et al.* observait au contraire avec de l'IRM 4D que les patients avec une BAV D-NC avaient plus souvent une dilatation de la racine aortique ou de l'aorte proximale (aorte ascendante jusqu'à la crosse aortique), alors que les patients avec une BAV G-D avaient plus fréquemment une dilatation de l'aorte ascendante tubulaire (173). Dans l'étude de *Kang et al.*, les patients avec une BAV G-D avaient plus souvent une aorte de dimension normale comparativement à ceux avec une BAV D-NC/BAV G-NC (33 vs. 19%). Par contre, comparativement aux patients avec une BAV G-D, les patients avec une BAV D-NC ou BAV G-NC avaient plus souvent une dilatation de l'aorte proximale qui s'étendait jusqu'à la crosse aortique (41 vs. 10%) (159). Dans la revue de *Verma & Siu*, la dilatation aortique de type 1, caractérisée principalement par une dilatation de l'aorte ascendante tubulaire, est souvent retrouvée avec les BAV G-D. Par ailleurs, cette dilatation est plus souvent retrouvée chez des patients avec un âge plus avancé au moment du diagnostic (>50 ans) et une SA (12). La dilatation aortique de type 2, impliquant l'aorte proximale (aorte ascendante tubulaire et s'étendant jusqu'à la crosse aortique), est plutôt associée avec la BAV D-NC. Enfin, la dilatation aortique de type 3 caractérisée par une dilatation localisée de la racine aortique se retrouve le plus souvent chez les patients avec un âge plus jeune au moment du diagnostic (<40 ans), avec le sexe masculin et avec une IA (12).

Les résultats concernant l'effet du sous-type de BAV sur le type de dilatation développée diffèrent selon les études, mais il y aurait néanmoins un potentiel effet. Des études à plus grande échelle et avec un suivi longitudinal adéquat des patients pourrait permettre de mieux caractériser la relation entre les sous-types de BAV et le type d'aortopathie. Ensuite, excluant l'effet du sous-type de BAV, le type de maladie valvulaire a aussi montré des associations avec le type d'aortopathie. La dilatation de l'aorte ascendante tubulaire était plus souvent associée avec une SA (suggérant peut-être une dilatation post-sténotique) alors que la dilatation de la racine aortique était plus souvent présente avec une IA, et n'était pas forcément reliée à une quelconque présence ou sévérité de SA (138).

2.6. Valve aortique bicuspidie et atteintes ventriculaires

Étant donné l'association fréquente de la BAV avec le développement de maladies valvulaires et aortiques, il est aussi légitime de se questionner sur son influence et son impact sur le VG. Il est possible qu'en plus des atteintes secondaires aux dysfonctions valvulaires et aortiques, le VG des patients avec une BAV puisse aussi présenter une atteinte ventriculaire sub-clinique.

Pour rappel, que ce soit en présence d'une BAV ou d'une TAV, le VG doit s'adapter aux changements hémodynamiques établis par la présence d'une valvulopathie (IA, SA ou MAVD) et/ou la présence

concomitante d'atteintes de l'aorte telle qu'une dilatation aortique, une hypertension artérielle ou une compliance artérielle réduite (10, 16, 17, 19). Le VG met en place des mécanismes adaptatifs pour compenser et conserver une fonction ventriculaire normale et un débit cardiaque normal. Ces mécanismes peuvent ne plus être suffisants et s'estomper avec la progression des dysfonctions. Cela mène au développement de dommages myocardiques, de fibrose myocardique et de dysfonction ventriculaire qui peuvent être irréversibles. Ainsi, le VG peut décompenser et le patient peut développer de l'insuffisance cardiaque (9, 10, 16, 18, 174).

Les études spécifiques sur la fonction ventriculaire des patients avec BAV sont peu nombreuses, que ce soit pour étudier les répercussions des maladies valvulaires ou aortiques ou pour détecter la présence éventuelle de dysfonctions ventriculaires sub-cliniques. Certaines études ont cependant noté la présence de dysfonction sub-clinique chez les patients avec BAV même sans atteinte valvulaire significative. En effet, une baisse de la fonction ventriculaire gauche mesurée par la déformation longitudinale globale était notée chez les patients avec BAV, comparativement à des sujets sains (20, 21). Dans l'étude de *Zhang et al.*, les patients avec une BAV avaient aussi une déformation longitudinale globale abaissée comparativement à des sujets sains avec une TAV. Par contre, l'étude ne montrait pas de différence entre des patients avec BAV sans dysfonction valvulaire et les sujets sains avec TAV. Contrairement à l'autre étude, celle-ci suggère donc que la présence de dysfonction valvulaire chez les patients avec BAV serait le principal contributeur de la survenue d'une déformation longitudinale globale abaissée chez tous les patients avec BAV. Cependant, plus d'études et d'investigations sont nécessaires pour évaluer les atteintes du VG et leur progression chez les patients avec BAV (comparativement à des TAV) car les rares études effectuées présentaient la limite de n'avoir que des petits groupes de patients (175).

2.7. Valve aortique bicuspidie et atteintes cardiovasculaires selon le sexe

Certaines études ont rapporté des différences entre les hommes et les femmes atteints de BAV vis-à-vis des maladies valvulaires et aortiques développées, de la morbidité et de la mortalité (129, 130, 132). Tout d'abord, la BAV est plus fréquente chez les hommes que chez les femmes (ratio 3:1) (48). Ensuite, les études s'intéressant à l'effet du sexe chez les patients avec BAV ont remarqué qu'au moment de la chirurgie, il y avait plus d'hommes qui se présentaient pour une IA alors que les femmes subissaient des interventions plus couramment pour une SA (129, 130). En outre, la BAV est associée à plus de morbidité (plus d'IA, de dilatation/dissection aortique et d'endocardite) chez les hommes comparativement aux femmes (130). Ces trouvailles vont dans le même sens que celles trouvées par *Michelena et al.* où le taux de morbidité (RVA, anévrisme de l'aorte, dissection aortique, chirurgie de l'aorte, endocardite) à 20 ans était plus élevé chez les hommes que chez les femmes (52 vs. 35%)

(129, 132). Par rapport à l'endocardite, les hommes avec une BAV ont significativement plus d'endocardite que les femmes (130). Dans l'étude de *Michelena et al.*, le taux d'endocardite chez les patients avec BAV suivis sur une période de 25 ans était d'environ 5% chez les hommes et de 0% chez les femmes. Ces observations sont confortées par le taux de chirurgie pour cause d'endocardite qui était aussi plus élevé chez les hommes que chez les femmes (3 vs. 0.7%) (132). En outre, les hommes avec BAV ont aussi tendance à dilater plus souvent leur aorte et sont plus souvent associés avec une dilatation de la racine aortique que les femmes (129, 130, 132). Le sexe masculin est donc un prédicteur de morbidité chez les patients avec BAV. Cependant, bien que les hommes soient plus morbides, ils ne présentent pas forcément un taux de mortalité plus élevé que les femmes. Le taux de survie est identique entre les hommes et les femmes avec BAV. L'IA était par contre un prédicteur de mortalité chez les femmes, mais pas chez les hommes. Enfin, il n'y avait pas de différence entre les hommes et les femmes par rapport à la prévalence des différents sous-type de BAV (129).

2.8. Autres anomalies congénitales et syndromes associés à la bicuspidie valvulaire aortique

La BAV est une anomalie congénitale qui survient généralement de manière isolée, mais elle est assez fréquemment associée avec de nombreuses autres anomalies congénitales et des syndromes génétiques (5, 51). Ainsi, 20% et possiblement jusqu'à 50% des patients avec une BAV ont aussi des malformations congénitales cardiovasculaires additionnelles (3, 51, 54).

2.8.1. Coarctation de l'aorte

La coarctation de l'aorte est une malformation congénitale de l'aorte caractérisée par une zone de constriction, un rétrécissement de l'aorte, où le flux sanguin devient réduit (**Figure 2-16**).

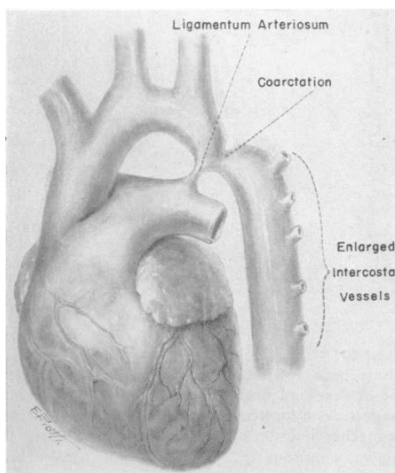


Figure 2-16 : Coarctation de l'aorte.

Reproduit avec permission de Robbins & Wyman (176) ©1953 Massachusetts Medical Society

Ce rétrécissement cause la réduction de l'apport de sang oxygéné dans l'organisme, ce qui pousse le VG à pomper plus vigoureusement et mène au développement d'hypertension artérielle. Elle touche communément l'aorte descendante, après la crosse aortique, et a une incidence de 50 sur 100 000 naissances (0.3% de tous les nouveau-nés vivants) (60). Elle survient chez environ 10% des enfants atteints de maladies congénitales cardiaques et 2 fois plus chez les hommes que chez les femmes (177). Sa pathogenèse reste non élucidée, mais elle est souvent diagnostiquée et traitée en bas âge. Chez les patients avec BAV, il y a approximativement 26% des patients qui ont une coarctation de l'aorte, et ce sont entre 50-70% des patients ayant une coarctation de l'aorte qui ont aussi une BAV (souvent une BAV G-D [66-90%]) (3, 5, 59, 60). Les patients avec une coarctation de l'aorte nécessitent un suivi à long terme même post-réparation de leur coarctation de l'aorte car une re-coarctation de l'aorte peut survenir.

2.8.2. Syndrome de Marfan

Le syndrome de Marfan est un syndrome génétique qui touche le tissu conjonctif. Des mutations dans le gène *FBNI* ont été associées à ce syndrome chez les patients atteints et ces derniers se présentent aussi généralement avec des anomalies cardiovasculaires telles qu'un prolapsus de la valve mitrale, une BAV et/ou un anévrisme/dissection de l'aorte. Dans une étude de cohorte de 257 patients avec le syndrome de Marfan, une BAV a été diagnostiquée chez 12 patients (4.7%) ce qui représente une prévalence 4 fois plus élevée que celle retrouvée dans la population générale. Il a également été observé dans cette étude que 2 patients sur 3 avaient des mutations génétiques du gène *FBNI* (50). Chez des patients avec BAV sans syndrome de Marfan, il est aussi possible de retrouver une expression réduite du gène *FBNI* dans l'aorte des patients et certaines similarités pathologiques avec les patients présentant un syndrome de Marfan telles qu'une fragmentation et une perte des fibres élastiques, une réduction du nombre de cellules musculaires lisses dans la média de l'aorte et un déséquilibre des enzymes MMPs et TIMPs (34, 149). Malgré un risque de complications cardiovasculaires élevé, l'espérance de vie chez les patients atteints du syndrome de Marfan a beaucoup augmenté dans les dernières décennies et est proche de celle de la population générale (autour de 70 ans) (178, 179).

2.8.3. Syndrome de Turner

Le syndrome de Turner est un syndrome qui touche les femmes. Il est caractérisé par une absence totale ou partielle d'un chromosome X et des anomalies cardiovasculaires sont fréquemment retrouvées chez les patientes atteintes. Les patientes ont souvent une espérance de vie diminuée avec une cause cardiovasculaire comme cause la plus commune de décès. Elles ont en effet un risque augmenté de dissection aortique (3, 60). Étant donné que les patientes avec ce syndrome présentent

une petite taille, elles nécessitent souvent un remplacement de l'aorte à un diamètre absolu beaucoup plus bas et celui-ci nécessite d'être indexé par la surface corporelle pour éviter de sous-estimer l'ampleur d'une éventuelle dilatation (60). Enfin, la BAV est retrouvée chez environ 30% des femmes avec syndrome de Turner et ces dernières ont aussi souvent une coarctation de l'aorte associée. La cause de la BAV chez ces patientes est inconnue, mais la BAV est le plus souvent retrouvée dans les syndromes de Turner avec des anomalies structurales du chromosome X (3, 30, 50, 51, 60).

2.8.4. Syndrome de Loeys-Dietz

Le syndrome de Loeys-Dietz est un syndrome qui comme le syndrome de Marfan présente des atteintes du tissu conjonctif. Les patients peuvent présenter diverses anomalies cardiovasculaires dont des anévrismes de l'aorte et/ou une BAV. Il y aurait 20% des patients avec le syndrome de Loeys-Dietz qui présenteraient aussi une BAV (51). Des mutations génétiques dans les récepteurs de la voie TGF- β , *TGFBR1* et *TGFBR2*, ont été associées avec le développement de ce syndrome (34).

2.8.5. Non-compaction du ventricule gauche

Certaines études suggèrent que la BAV est associée à des atteintes ventriculaires congénitales ou des cardiomyopathies telles que la non-compaction du VG. Cette cardiomyopathie rare d'origine génétique se caractérise par la présence importante de trabéculations dans le VG, surtout au niveau de l'apex. La non-compaction du VG est également reconnaissable avec ses 2 couches myocardiques distinctes : une couche épicaudique mince, dense et compactée et une couche endocaudique épaisse et non compactée (**Figure 2-17**) (180).

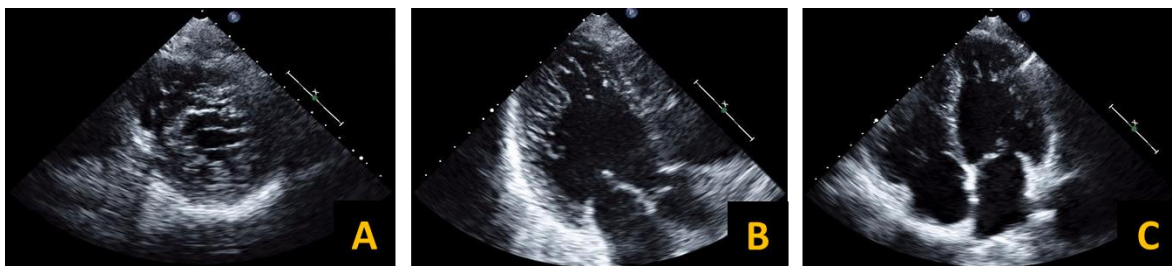


Figure 2-17 : Images échocardiographiques montrant une non-compaction du ventricule gauche.

(A) vue parasternale court-axe; (B) vue apicale 3-chambre; (C) vue apicale 4-chambre

Source : Laboratoire équipe Philippe Pibarot

La cause précise du développement de la non-compaction du VG demeure inconnue, mais cette cardiomyopathie serait due à un arrêt précoce du processus de compaction cardiaque durant le développement embryonnaire, ce qui mène à la persistance des trabéculations ventriculaires (32). Les trabéculations ventriculaires apparaissent au niveau de l'apex du ventricule peu après la formation de

la boucle cardiaque et permettent d'augmenter l'oxygénation du myocarde puisque la circulation coronarienne n'est pas encore formée. La compaction du myocarde survient normalement entre la 10^e et la 12^e semaine de vie intra-utérine chez l'homme, en même temps que la formation des artères coronaires.

Les causes génétiques de la non-compaction du VG sont hétérogènes. De nombreux gènes et variants génétiques ont été associés à son développement dont des gènes impliqués dans le développement cardiaque (ex : *NOTCH1*, *NKX2.5*), des gènes encodant pour des protéines sarcomériques (ex : *MYH7*, *MYBPC3*), des gènes codant pour des canaux sodiques (ex : *SCN5A*) ou encore des gènes impliqués dans la gestion du calcium (ex : *TAZ*, *LMNA*) (181-183).

La prévalence exacte de la non-compaction du VG est inconnue, mais des études échocardiographiques rapportent une prévalence d'environ 0.05 à 1.3% dans la population générale et jusqu'à 3-4% chez les patients avec une insuffisance cardiaque ou une FEVG abaissée (183-187). La présentation clinique de cette cardiomyopathie est variable, avec des patients qui restent asymptomatiques tandis que d'autres développent des complications sérieuses telles que des arythmies ventriculaires, des embolies systémiques ou de l'insuffisance cardiaque. Elle peut être présente de manière isolée, mais aussi en présence de d'autres cardiomyopathies ou anomalies congénitales (ex : une communication inter-auriculaire, une anomalie d'Ebstein, une cardiomyopathie hypertrophique ou encore une cardiomyopathie dilatée) (182, 183). Les études rapportent un taux d'événements annuel de 4% pour les décès cardiovasculaires et de 8.6% pour les événements cardiovasculaires qui incluent la survenue de décès, d'accidents vasculaires cérébraux, d'implantations de défibrillateurs cardiaques ou de transplantations cardiaques (183, 188, 189).

Certaines études ont montré que la BAV était associée avec la non-compaction du VG, notamment l'étude d'*Agarwal et al.* qui rapporte une prévalence de non-compaction du VG de 11% chez les patients avec BAV (22). La BAV étant associée avec de nombreuses anomalies congénitales cardiaques et étant présente dans de nombreux syndromes, cela a mené à l'hypothèse qu'elle pouvait aussi être associée de manière plus fréquente avec la non-compaction du VG. Cependant, l'étude d'*Agarwal et al.* ne comportait pas de groupe contrôle permettant de faire des comparaisons. Ainsi, la prévalence plus importante de non-compaction du VG chez les patients avec BAV reste à être confirmée dans des études incluant un groupe contrôle avec des sujets sains et une TAV (22, 23, 190).

Le diagnostic de la non-compaction du VG n'est pas toujours facile à établir étant donné qu'elle peut survenir de manière isolée ou en association avec d'autres anomalies, et qu'elle peut partager certains traits caractéristiques qui peuvent être très proches de ceux de d'autres cardiomyopathies telles que

la cardiomyopathie dilatée (191). D'ailleurs, les sociétés savantes ne s'accordent pas sur la classification de cette cardiomyopathie puisque l'AHA la classe comme une cardiomyopathie génétique tandis que l'ESC (*European Society of Cardiology*) la classe comme une cardiomyopathie non-classifiée (192, 193). Mis à part l'aspect morphologique du myocarde qui peut être évocateur à l'imagerie (présence de trabéculations proéminentes, de nombreux récessus profonds et d'une fine couche myocardique compactée), les critères diagnostiques se basent essentiellement sur le calcul du ratio de l'épaisseur du myocarde non-compacté sur l'épaisseur du myocarde compacté (ratio NC/C). À l'échocardiographie, *Jenni et al.* ont établi qu'un ratio NC/C supérieur à 2.0 et évalué en fin de systole était associé avec la présence de non-compactation du VG (180). À la résonance magnétique, *Petersen et al.* ont établi qu'un ratio NC/C supérieur à 2.3 en fin de diastole était diagnostique de non-compactation du VG tandis que *Fazio et al.* ont défini un seuil à 2.5 en fin de diastole (194, 195). D'autres études ont proposé d'autres méthodes pour poser le diagnostic. Par exemple, *Jacquier et al.* ont proposé un critère à la résonance magnétique basé sur la masse du VG. Ainsi, une masse des trabéculations du VG qui compte pour plus de 20% de la masse globale du VG était considérée comme diagnostique de non-compactation du VG (196). Ainsi, plusieurs études ont établi des critères diagnostiques d'imagerie cardiovasculaire, cependant, ils ont une faible spécificité pour le diagnostic de la non-compactation du VG. Cette faible spécificité des critères diagnostiques pourrait être attribuée aux petites cohortes de patients dans lesquelles ils ont été développés. Aucune méthode ne se démarque donc des autres pour le diagnostic, ce qui met en évidence la nécessité d'études supplémentaires pour déterminer des critères diagnostiques plus spécifiques de la non-compactation du VG, dans des cohortes de patients plus importantes, incluant des données cliniques et/ou génétiques, et faisant une bonne description des trouvailles à l'imagerie (197).

Chapitre 3. Évaluation et prise en charge des patients présentant une bicuspidie valvulaire aortique

3.1. Diagnostic et évaluation de la bicuspidie valvulaire aortique

Le diagnostic de la BAV se fait par le biais d'une modalité d'imagerie cardiovasculaire, généralement l'échocardiographie. Il survient généralement à la suite de : (1) une suspicion de la part d'un médecin qui entend un souffle à l'auscultation cardiaque et qui demande une échocardiographie pour l'investiguer, (2) un dépistage familial parce qu'un membre de la famille de 1^{er} degré en est atteint, ou (3) une découverte fortuite sur un examen d'imagerie passé pour une autre indication.

Les modalités d'imagerie cardiovasculaire qui permettent généralement de diagnostiquer une BAV sont l'échocardiographie Doppler transthoracique (ETT), l'échocardiographie Doppler transoesophagienne (ETO), la tomodensitométrie (TDM) cardiaque et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) cardiovasculaire. Les études qui évaluent la capacité des différentes modalités d'imagerie à identifier correctement la morphologie de la valve aortique (BAV ou TAV) étaient généralement conduites dans des cohortes de patients en attente d'une chirurgie de RVA. Ainsi, l'évaluation de la morphologie valvulaire par le chirurgien cardiaque était considérée comme l'étalon-or et la référence.

3.1.1. L'auscultation cardiaque

L'auscultation cardiaque est un examen clinique qui permet au médecin d'écouter les bruits produits par le cœur, en particulier ceux des valves cardiaques, à l'aide d'un stéthoscope posé sur le thorax du patient. Elle permet de détecter la présence de bruits anormaux, de « souffles » cardiaques qui sont caractéristiques des différentes valvulopathies par exemple. Un bruit anormal tel que la présence d'un clic éjectionnel systolique précoce peut par exemple mener à la suspicion d'une BAV. Le diagnostic d'une SA peut lui se faire lorsqu'un souffle éjectionnel systolique crescendo-decrescendo est entendu et l'IA lorsqu'un souffle diastolique, de timbre aigu et decrescendo est entendu (198).

3.1.2. L'échocardiographie Doppler transthoracique

L'échocardiographie Doppler transthoracique (ETT) est généralement la modalité d'imagerie utilisée en première intention pour toute évaluation cardiaque. Dans le contexte de l'identification d'une BAV (**Figure 3-1**), une étude de *Brandenburg et al.* a rapporté une capacité de l'ETT 2D à identifier correctement une BAV de 93%, avec une sensibilité de 78% et une spécificité de 96%. Par contre, il était impossible de déterminer la morphologie de la valve aortique chez 25% des patients (199). Une autre étude de *Chan et al.* rapporte quant à elle une sensibilité de 92% et une spécificité de 96% pour

détecter une BAV lorsque les images sont adéquates. Cependant, sur 178 patients, seul 58% des patients avaient une ETT permettant de déterminer la morphologie valvulaire (200). Dans l'étude de *Malaisrie et al.*, 28% des ETT étaient non-diagnostiques pour la morphologie de la valve aortique. Dans cette étude, 62% de toutes les BAV identifiées par le chirurgien ont été identifiées par l'ETT pré-opératoire. De manière plus générale, l'ETT a permis le bon diagnostic de la morphologie valvulaire dans 71% des cas. En incluant seulement les patients chez qui la morphologie était déterminable, l'ETT avait une exactitude à détecter une BAV de 90%, avec une sensibilité de 86% et une spécificité de 96% (201). Dans l'étude de *Tanaka et al.*, la sensibilité était de 77% et la spécificité de 61% pour l'identification de la morphologie valvulaire chez 50 patients avec SA. L'exactitude de l'identification de la morphologie valvulaire était de 66% (202). L'étude de *Joziassse et al.* a pu évaluer la morphologie valvulaire chez 73% des patients à l'ETT (donc 27% non-évaluable) avec une sensibilité de 55% et une spécificité de 91%. L'exactitude de la morphologie valvulaire dans les examens évaluables était de 66% (164). Enfin, une méta-analyse conduite par *Hillebrand et al.* en 2017 a rapporté une sensibilité de l'ETT de 88% et une spécificité de 88% pour détecter une BAV (203). Ainsi, l'ETT permet généralement d'identifier une BAV avec une bonne sensibilité et une bonne spécificité lorsque les images sont de qualité adéquate.

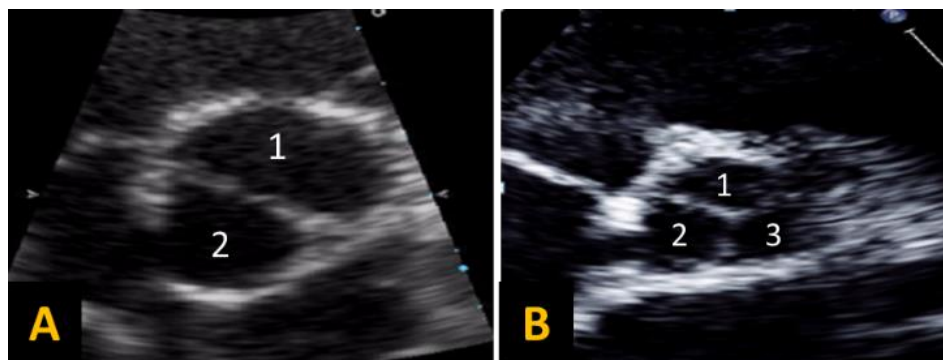


Figure 3-1 : Images échocardiographiques de valves aortiques en vue court-axe.
(A) valve aortique bicuspidée sans raphé et illustrant la présence de 2 feuillets valvulaires;
(B) valve aortique tricuspide illustrant la présence de 3 feuillets valvulaires.

Source : Laboratoire équipe Philippe Pibarot

3.1.3. L'échocardiographie Doppler transoesophagienne

L'échocardiographie Doppler transoesophagienne (ETO) présente une bonne capacité à identifier les BAV avec une bonne sensibilité et spécificité. L'étude d'*Espinal et al.* a permis d'établir que l'ETO permettait de déterminer la morphologie de la valve aortique (BAV vs. TAV) avec une sensibilité de 87% et une spécificité de 91% (204). Par ailleurs, parmi les examens où la morphologie était

identifiable, l'exactitude de l'ETO pour identifier la morphologie valvulaire était de 91% et plus spécifiquement de 88% pour identifier une BAV.

3.1.4. La tomодensitométrie cardiaque

L'utilisation de la tomодensitométrie (TDM) cardiaque permet d'identifier une BAV avec une sensibilité de 94% et une spécificité de 100% dans l'étude de *Tanaka et al.* L'exactitude de l'identification de la morphologie valvulaire était de 98% (202). L'étude de *Alkadhi et al.* rapporte des résultats similaires avec une sensibilité de 94% et une spécificité de 100% pour le diagnostic de la BAV. La morphologie de la valve aortique était correctement identifiée dans 97% des patients de cette étude (**Figure 3-2**) (205).



Figure 3-2 : Images tomодensitométriques de valves aortiques.
(A) valve aortique bicuspide; (B) valve aortique tricuspide.
Reproduit avec permission de *Schoenhagen et al.* (206)

3.1.5. L'imagerie par résonance magnétique cardiovasculaire

La sensibilité et la spécificité de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) pour identifier une BAV sont globalement très bonnes. Dans l'étude de *Glesson et al.*, l'IRM a une sensibilité de 100% et une spécificité de 95% pour détecter une BAV (**Figure 3-3**) (207). Dans celle de *Joziase et al.*, l'IRM permet d'évaluer la morphologie de la valve aortique dans 96% des cas contre 73% des cas avec l'ETT (164). La sensibilité et la spécificité de l'IRM était respectivement de 75% et 79% contre 55% et 91% pour l'ETT dans cette étude. L'exactitude du diagnostic était de 79% avec l'IRM. Dans l'étude de *Malaisrie et al.*, où 28% des ETT étaient non-diagnostiques pour la morphologie de la valve aortique, seulement 2% l'étaient pour l'IRM. Par ailleurs, comparativement aux 62% des BAV qui ont pu être identifiées à l'ETT, 93% des BAV ont pu être identifiées grâce à l'IRM (201). Enfin, le pourcentage de diagnostic correct de la morphologie valvulaire était de 97% avec l'IRM contre 71% avec l'ETT. En incluant seulement les patients chez qui la morphologie était déterminable,

l'identification correcte d'une BAV était retrouvée chez 96% des patients avec l'IRM contre 90% avec l'ETT. Selon cette étude, l'IRM avait une sensibilité de 96% et une spécificité de 96% (201).

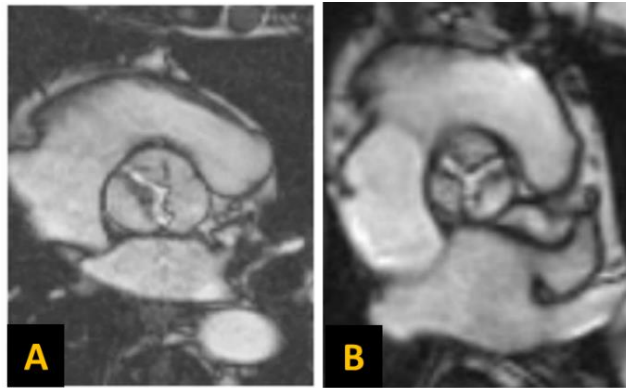


Figure 3-3 : Images de résonance magnétique de valves aortiques.

(A) valve aortique bicuspidie; (B) valve aortique tricuspide.

Adapté de Gulsin et al. (208) (licence CC BY 4.0) et de

<https://www.escardio.org/Education/Practice-Tools/EACVI-toolboxes/Valvular-Imaging/Atlas-of-valvular-imaging/MRI-evaluation-of-aortic-stenosis-anatomical-study>

3.1.6. Avantages et inconvénients des différentes méthodes pour détecter une valve aortique bicuspidie

L'ETT est une méthode peu coûteuse, non invasive, facilement accessible et rapide. Lorsque les images sont de bonne qualité, la capacité de l'ETT à détecter une BAV est très bonne. Cependant, elle présente certaines limitations puisqu'il y a une proportion non-négligeable de patients chez lesquels la morphologie de la valve aortique ne peut pas être déterminée. Il est aussi important de mentionner qu'une BAV peut être « manquée » (faux-négatif) tout comme elle peut être « créée » (faux-positif) à l'ETT (3). Un des principaux facteurs rendant difficile l'identification d'une BAV à l'ETT est la présence de calcifications valvulaires importantes, surtout chez les patients avec SA. La présence d'une SA est une des causes principales de mauvais diagnostic ou d'impossibilité de se prononcer sur la morphologie de la valve (164, 199, 201). La qualité des images, l'angle d'acquisition des images et l'échogénicité des patients sont donc très importants à l'ETT car ils peuvent influencer la capacité de l'ETT à déterminer correctement la morphologie de la valve aortique.

Comparativement à l'ETT, l'ETO permet une meilleure qualité des images et est moins sensible à l'échogénicité des patients. Elle procure de meilleures images car il y a moins d'obstacles acoustiques à l'ETO comparativement à l'ETT, ce qui permet généralement de mieux visualiser la valve aortique et d'en déterminer la morphologie. Le TDM cardiaque est un examen rapide qui permet de bien distinguer la morphologie de la valve aortique, mais présente le désavantage de nécessiter l'injection d'un produit de contraste et d'utiliser des rayons X. Enfin, l'IRM permet aussi de bien distinguer et

bien identifier les BAV, mais il s'agit d'une modalité coûteuse, longue à réaliser, avec une accessibilité variable, et avec de nombreuses contre-indications.

La sensibilité et la spécificité de ces différentes modalités d'imagerie pour détecter une BAV sont résumées dans le tableau ci-dessous (**Tableau 3-1**).

Tableau 3-1 : Sensibilité et spécificité des différentes modalités d'imagerie pour détecter une valve aortique bicuspidie.

	Sensibilité	Spécificité
ETT	55-92%	61-96%
ETO	87%	91%
TDM	94%	100%
IRM	75-100%	79-96%

ETO, échocardiographie transoesophagienne; ETT, échocardiographie transthoracique; IRM, imagerie par résonance magnétique; TDM, tomodensitométrie

3.2. L'échocardiographie Doppler dans l'évaluation et le suivi des dysfonctions cardiovasculaires associées à la bicuspidie valvulaire aortique

Tel que présenté dans la section précédente, il existe deux types d'échocardiographie Doppler : l'échocardiographie transthoracique [ETT], la plus courante et communément utilisée, et l'échocardiographie transoesophagienne [ETO], un peu plus invasive. Pour toute évaluation cardiaque, l'ETT est l'examen de référence. En bref, l'ETT permet d'évaluer et/ou de quantifier facilement et rapidement à la fois l'anatomie et les structures cardiaques, la sévérité des valvulopathies, les dimensions du VG, les dimensions de l'aorte, la masse du VG et la fonction du VG. Cet examen est facilement accessible, non invasif, peu coûteux et rapide à réaliser.

L'ETT est une modalité d'imagerie basée sur l'utilisation des ultrasons. Les ultrasons générés par l'appareil à travers la sonde traversent les différentes structures cardiaques et une partie des ondes sont réfléchies et renvoyées vers la sonde au fur et à mesure que des structures sont traversées. Elle présente cependant certaines limitations qui peuvent nécessiter de recourir à une modalité d'imagerie complémentaire (ex : ETO, TDM ou IRM). En effet, la qualité des images obtenues peut être influencée par l'opérateur et l'échogénicité du patient. Malgré ses limites, l'ETT n'en demeure pas moins la pierre angulaire des modalités d'imagerie dans l'évaluation des valvulopathies, notamment

dans l'évaluation des paramètres hémodynamiques déterminant la sévérité de la SA. Elle permet aussi de détecter très rapidement la présence d'IA et d'en faire une évaluation.

Les principales vues échocardiographiques sont présentées à la **Figure 3-4**.

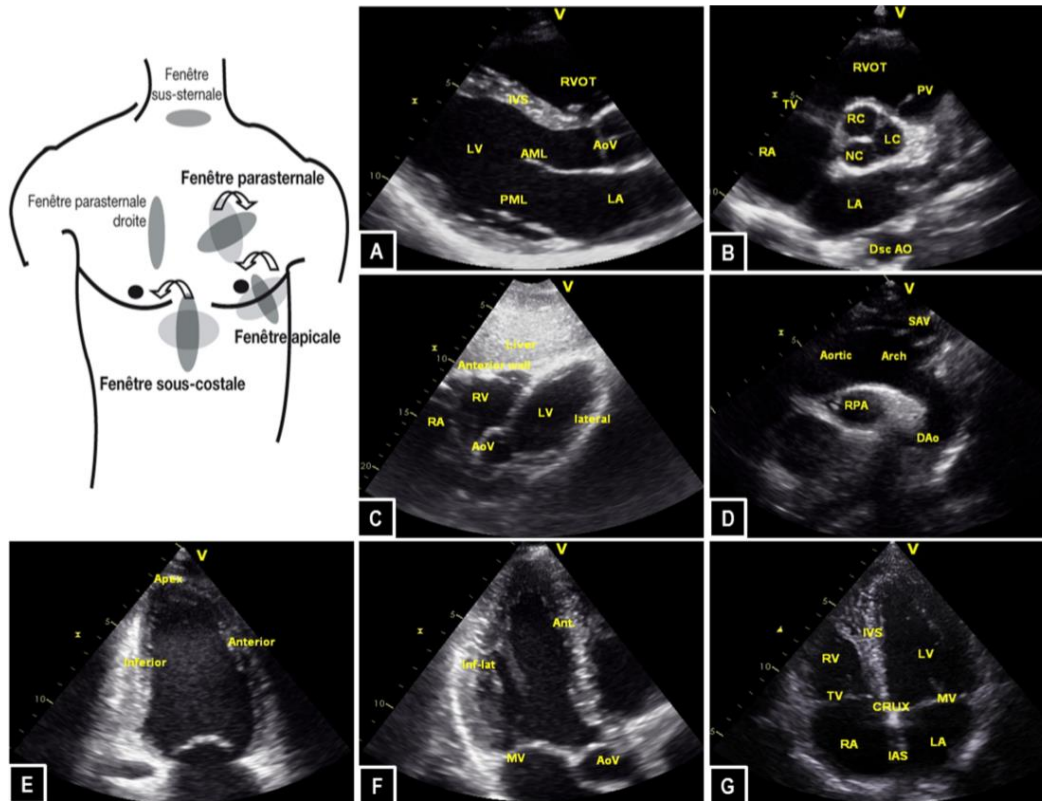


Figure 3-4 : Principales vues d'échocardiographie transthoracique.

(A) Vue parasternale long-axe; (B) Vue parasternale court-axe; (C) Vue sous-costale; (D) Vue suprasternale/sus-sternale; (E) Vue apicale 2-chambre; (F) Vue apicale 3-chambre; (G) Vue apicale 4-chambre.

Ant., antérieur; AoV, valve aortique; AML, feuillet mitral antérieur; CRUX, croix du cœur; DAo, aorte descendante; Dsc Ao, aorte descendante; Inf. Lat., inféro-latéral; IAS, septum interauriculaire; IVS, septum interventriculaire; LA, oreillette gauche; LC, feuillet coronarien gauche; LV, ventricule gauche; MV, valve mitrale; NC, feuillet non-coronarien; PML, feuillet mitral postérieur; PV, valve pulmonaire; RA, oreillette droite; RC, feuillet coronarien droit; RPA, artère pulmonaire droite; RV, ventricule droit; RVOT, chambre de chasse du ventricule droit; TV, valve tricuspide.

Adapté de :

http://jpmis2.free.fr/Divers/SFAR_2008/ca08/html/ca08_37/ca08_37.htm#44507

et de http://www.wikiecho.org/wiki/Transducer_positions_and_views

3.2.1. Caractéristiques échocardiographiques de la valve aortique bicuspidie

Les principales caractéristiques échocardiographiques suggérant une BAV sont : (1) la présence d'une valve aortique dont les feuillets s'ouvrent en forme de dôme (*systolic doming*), en forme de crochets, en vue parasternale long-axe, (2) la présence d'une ligne de fermeture excentrique en mode M au

niveau de la valve aortique et (3) la présence d'une valve aortique qui a une ouverture ovoïde et elliptique, en forme de « bouche de poisson », en vue parasternale court-axe (**Figure 3-5**). Cette dernière vue est celle qui permet le plus souvent d'identifier une BAV à l'ETT. Il est important de bien la visualiser en systole car une BAV avec un raphé pourrait être confondue avec une TAV (3, 5).

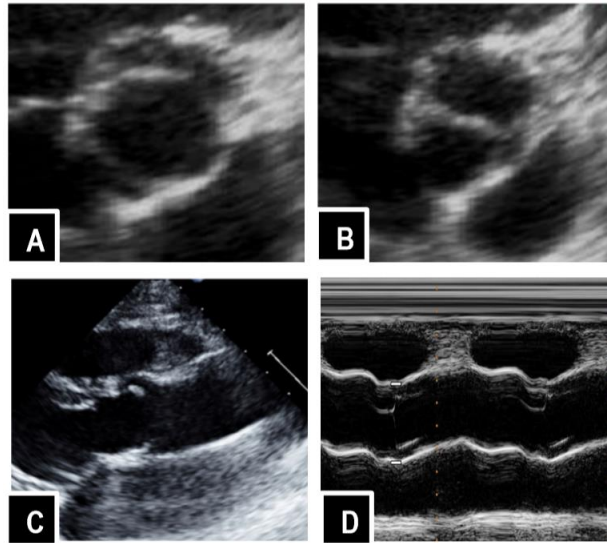


Figure 3-5 : Images échocardiographiques suggestives d'une BAV.

(A) BAV ouverte en systole en vue parasternale court-axe; (B) BAV fermée en diastole en vue parasternale court-axe; (C) BAV ouverte avec les feuillets en forme de crochets en vue parasternale long-axe; (D) BAV avec une ligne de fermeture excentrique en mode M.

Source : Laboratoire équipe Philippe Pibarot

3.2.2. Évaluation de la sévérité hémodynamique de la sténose aortique

La sévérité hémodynamique de la SA est généralement déterminée à l'aide des paramètres hémodynamiques mesurés à l'ETT. Quatre principaux paramètres sont utilisés : la vélocité transaortique maximale (V_{\max} , ou *peak aortic jet velocity* [V_{peak}] en anglais), le gradient de pression transvalvulaire moyen (GM, ou *mean transvalvular gradient* [MG] en anglais), l'aire valvulaire aortique (AVA, *aortic valve area* [AVA] en anglais) et l'aire valvulaire aortique indexée (AVAi, *indexed aortic valve area* [AVAi] en anglais) (209).

Les signaux Doppler continu et Doppler pulsé sont les deux principaux signaux qui permettent de faire des mesures qui servent à déterminer ou à calculer des paramètres de la sévérité hémodynamique de la SA. Grâce à l'émission continue d'ultrasons et à la réception continue des ultrasons réfléchis par les globules rouges sanguins, le signal Doppler continu permet de capter et de mesurer l'ensemble des vitesses du flux sanguin passant le long du faisceau de signal Doppler. Ce signal détecte ainsi toutes les vitesses du flux sanguin rencontrées par le faisceau, sans limite de vitesse mesurable. Le

signal Doppler continu est donc nécessaire pour mesurer la V_{\max} et le gradient de pression transvalvulaire moyen. Grâce à l'alternance d'émission d'ultrasons et de réception des ultrasons réfléchis, le signal Doppler pulsé permet de détecter et de mesurer des vitesses et signaux à des endroits plus précis, dans une zone d'échantillonnage déterminée par l'opérateur. Il a donc l'avantage d'avoir une meilleure résolution spatiale, mais présente le désavantage de ne pas pouvoir détecter les vitesses très rapides ou la vitesse maximale du flux sanguin. Le signal Doppler pulsé est nécessaire pour le calcul du volume d'éjection, de l'AVA et de l'AVAi.

3.2.2.1. La vitesse transaortique maximale

La vitesse transaortique maximale (V_{\max}), en m/s, est la vitesse maximale à laquelle le sang passe à travers la valve aortique. Chez un adulte avec une valve aortique normale, le sang passe normalement à travers la valve aortique à une vitesse transaortique maximale de 1.35 ± 0.35 m/s (82). Plus la vitesse est élevée, plus la SA est sévère. Elle est mesurée à l'aide du signal Doppler continu qui permet de capter la vitesse maximale du sang passant à travers la valve (**Figure 3-6**). Pour une mesure optimale, le signal Doppler doit être aligné, parallèle, au flux sanguin et à l'aorte dans le but de capter la vitesse maximale. Par ailleurs, afin de ne pas sous-estimer la sévérité de la SA telle qu'évaluée par la V_{\max} , il est également important d'investiguer toutes les fenêtres échocardiographiques, car le jet aortique n'est pas toujours central et parallèle à l'aorte et est souvent excentrique en présence d'une BAV. L'investigation de toutes les fenêtres permet de s'assurer d'avoir le signal maximal et diminue le risque de sous-estimation de la SA.

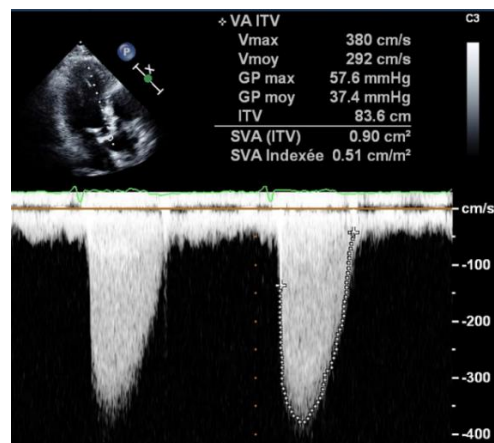


Figure 3-6 : Mesure de la vitesse transaortique maximale et du gradient transvalvulaire moyen à l'aide du signal Doppler continu en vue apicale 3-chambre à l'échocardiographie transthoracique.

GP max, gradient de pression transvalvulaire maximal; GP moy, gradient de pression transvalvulaire moyen; ITV, intégrale temps-vitesse; SVA, aire valvulaire aortique; V_{\max} , vitesse transaortique maximale; V_{moy} , vitesse transaortique moyenne

Source : Laboratoire équipe Philippe Pibarot

3.2.2.2. Le gradient de pression transvalvulaire

Le gradient de pression transvalvulaire, en mm Hg, représente la différence de pression existant de part et d'autre de la valve aortique, c'est-à-dire la différence des pressions dans le VG et dans l'aorte. Dans l'évaluation de la sévérité hémodynamique, il peut être rapporté sous forme de gradient de pression transvalvulaire maximal ou de gradient de pression transvalvulaire moyen (GM). Le gradient de pression transvalvulaire est dérivé de l'équation de Bernoulli simplifiée et est égal à : $4 \times V_{\max}^2$. Dans l'évaluation de la sévérité hémodynamique de la SA, le gradient de pression transvalvulaire moyen est la forme la plus souvent utilisée du gradient de pression transvalvulaire. Il représente la différence moyenne des pressions entre le VG et l'aorte. Plus le gradient de pression transvalvulaire moyen est élevé, plus la différence moyenne de pressions de part et d'autre de la valve est élevée et donc plus la SA est sévère. Il est mesuré à l'aide du Doppler continu et les mêmes précautions d'acquisition que pour la V_{\max} doivent être appliquées lors de sa mesure (**Figure 3-6**).

3.2.2.3. L'aire valvulaire aortique et l'aire valvulaire aortique indexée

L'aire valvulaire aortique (AVA), en cm^2 , représente l'aire de l'orifice valvulaire par lequel le sang passe. Elle est généralement calculée à partir de l'équation de continuité (**Figure 3-7**) qui stipule que le volume d'éjection passant au niveau de la chambre de chasse du VG (VE_{CCVG}) est égal au volume d'éjection qui passe à travers la valve aortique (VE_{VAo}) pour se retrouver dans l'aorte.

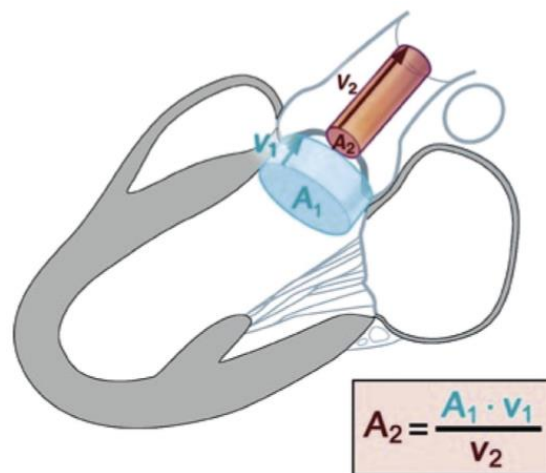


Figure 3-7 : Représentation schématique de l'équation de continuité.
Reproduit avec permission de Baumgartner et al. (209) ©2017 Elsevier

Ainsi :

$$VE_{CCVG} = VE_{VAo}$$

$$Aire_{CCVG} \times ITV_{CCVG} = Aire_{VAo} \times ITV_{VAo}$$

$$AVA = Aire_{VAo} = \frac{Aire_{CCVG} \times ITV_{CCVG}}{ITV_{VAo}} = \frac{VE_{CCVG}}{ITV_{VAo}}$$

où $Aire_{CCVG}$ est l'aire de l'anneau aortique calculé à partir du diamètre 2D de la CCVG, ITV_{CCVG} est l'intégrale temps-vélocité mesurée par Doppler pulsé dans la CCVG et ITV_{VAo} est l'intégrale temps-vélocité mesurée par Doppler continu dans l'aorte.

L'AVA obtenue par l'équation de continuité est l'AVA effective. Elle peut ensuite être indexée par la surface corporelle, ce qui permet d'obtenir l'aire valvulaire aortique indexée (AVAi). Cette dernière est alors exprimée en cm^2/m^2 .

En plus de l'AVA effective, une autre méthode est parfois utilisée pour mesurer l'AVA : il s'agit de l'AVA mesurée par planimétrie et qui représente l'AVA géométrique ou anatomique (**Figure 3-8**). L'AVA effective représente l'aire au niveau du jet transaortique où ce dernier est le plus étroit, c'est-à-dire au niveau de la *vena contracta*, alors que l'AVA géométrique représente l'aire obtenue après tracé du contour anatomique de l'ouverture valvulaire par planimétrie. Ces deux AVA sont sensiblement les mêmes, sauf dans le contexte de la SA où il y a un phénomène de contraction du flux (lorsque le sang rencontre un obstacle) qui fait que l'AVA effective est plus petite que l'AVA géométrique mesurée (210, 211). L'AVA effective est généralement un meilleur reflet de l'impact de la SA d'un point de vue hémodynamique et fonctionnel sur le patient (ex : répercussion sur les symptômes).

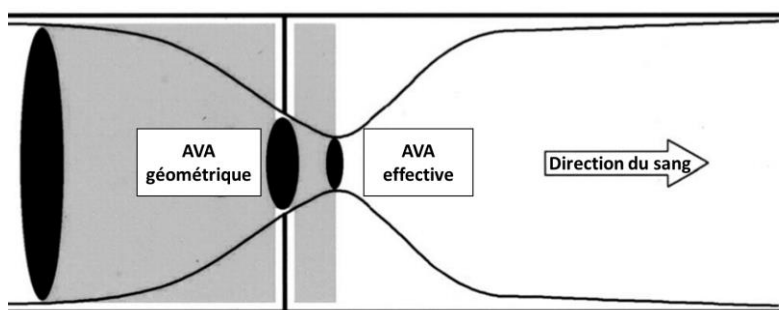


Figure 3-8 : Représentation schématique de l'aire valvulaire aortique géométrique et de l'aire valvulaire aortique effective.

Reproduit avec permission de Garcia et al. (211) ©2004 Elsevier

3.2.2.4. Seuils déterminant les différents grades de sévérité de la sténose aortique

Différents seuils existent pour déterminer le grade de sévérité hémodynamique de la SA. Les seuils pour chacun des paramètres hémodynamiques sont présentés au **Tableau 3-2**.

Tableau 3-2 : Seuils et grades de sévérité de la sténose aortique en fonction des différents paramètres hémodynamiques.

Critères hémodynamiques	Sténose aortique légère	Sténose aortique modérée	Sténose aortique sévère
V_{max} , m/s	2.0 - 2.9	3.0 - 3.9	≥ 4.0
GM, mm Hg	<20	20 - 39	≥ 40
AVA, cm^2	>1.5	1.0 - 1.5	≤ 1.0
AVAi, cm^2/m^2	>0.85	0.60 - 0.85	≤ 0.60

AVA, aire valvulaire aortique; AVAi, aire valvulaire aortique indexée; GM, gradient de pression transvalvulaire moyen; V_{max} , vitesse transaortique maximale

3.2.3. Limites des paramètres hémodynamiques évalués par échocardiographie transthoracique dans la sténose aortique

3.2.3.1. Discordances entre les paramètres hémodynamiques de la sténose aortique

Environ 30% des patients avec une SA présentent une discordance des paramètres hémodynamiques lors de l'évaluation de la sévérité hémodynamique. La discordance survient généralement entre la V_{max} ou le gradient de pression transvalvulaire moyen et l'AVA. Par exemple, l'un des paramètres indique une SA non-sévère (souvent la V_{max} ou le GM) tandis que l'autre indique une SA sévère (souvent l'AVA) (212).

Ces discordances peuvent être expliquées de plusieurs façons. Tout d'abord, la présence d'inconsistance inhérente aux paramètres hémodynamiques peut être source de discordance puisqu'un gradient de pression transvalvulaire moyen ≥ 40 mm Hg ne correspond pas tout à fait à une AVA ≤ 1 cm^2 . Ensuite, la présence d'un bas débit peut également mener à une discordance car tous les paramètres de sévérité de la SA sont dépendants du débit, en particulier le gradient de pression transvalvulaire. Ce dernier est fonction carré du débit selon l'équation :

$$\text{Gradient de pression transvalvulaire} = \frac{Q^2}{(K \times AVA^2)}$$

où Q est le débit et K est une constante, donc un bas débit peut mener à la sous-estimation du gradient de pression transvalvulaire.

Par ailleurs, la discordance entre les paramètres peut aussi s'expliquer par la présence d'une dysfonction du VG qui peut aussi causer un bas débit et une sous-estimation de la sévérité du gradient de pression transvalvulaire et une surestimation de la sévérité de l'AVA. Enfin, la présence d'une compliance artérielle altérée peut également être à l'origine d'une discordance entre les différents paramètres hémodynamiques (25, 210, 212).

3.2.3.2. Acquisition optimale et précautions de mesure des paramètres hémodynamiques standard

La V_{\max} et le gradient de pression transvalvulaire moyen sont des mesures présentant une faible variabilité intra- et inter-observateur (209). Par contre, ce sont des mesures dépendantes du débit donc toute modification du débit peut mener à leur sous-estimation ou surestimation. Par ailleurs, il est primordial d'interroger toutes les fenêtres échocardiographiques lors de l'évaluation et veiller à bien aligner le curseur du Doppler avec la direction du sang pour éviter une sous-estimation des mesures. Ceci est particulièrement important chez les BAV qui ont souvent des jets aortiques excentriques.

Dans le cas de l'AVA, elle est un peu moins dépendante du débit que la V_{\max} et le gradient de pression transvalvulaire moyen, mais plusieurs mesures sont nécessaires à son calcul ce qui augmente le risque d'erreur. C'est notamment le cas avec la mesure du diamètre de la CCVG qui est importante dans le calcul de l'aire de l'anneau aortique ($\pi \times [\frac{\text{diamètre CCVG}}{2}]^2$), et subséquent dans le calcul du volume d'éjection et de l'AVA. Ainsi, une sous-estimation de la CCVG mène à une sous-estimation du volume d'éjection et donc à une surestimation de la sévérité de la SA via l'AVA. Il est donc primordial de mesurer le diamètre de la CCVG avec précaution, à l'insertion des feuillets aortiques et dans une vue parasternale long-axe zoomée. Enfin, l'AVA peut surestimer la sévérité de la SA chez les patients avec une petite surface corporelle. En effet, elle peut être inférieure à 1 cm² et indiquer une SA sévère tout en étant suffisante pour les besoins physiologiques du patient donc l'AVAi, qui est indexée par la surface corporelle, est généralement plus appropriée dans ces cas. En revanche, il est préférable d'utiliser l'AVA non indexée chez les patients obèses car l'AVAi risque de surestimer la sévérité de la SA à cause de la sur-indexation de l'AVA par la surface corporelle importante chez les patients obèses (209, 210).

3.2.3.3. Le ratio des vitesses

Le ratio des vitesses est un paramètre hémodynamique qui peut être calculé et utilisé pour évaluer la sévérité de la SA. Il est obtenu en faisant le ratio de l'intégrale temps-vitesse mesurée par Doppler pulsé dans la CCVG (ITV_{CCVG}) et de l'intégrale temps-vitesse mesurée par Doppler continu dans l'aorte (ITV_{Ao}) :

$$\text{ratio des vitesses} = \frac{ITV_{CCVG}}{ITV_{Ao}}$$

Il présente l'avantage de s'affranchir de la mesure du diamètre de la CCVG et est donc particulièrement utile chez les patients dont la mesure du diamètre de la CCVG n'est pas faisable ou fiable. Le ratio des vitesses indique une SA sévère lorsque sa valeur est <0.25 . (209).

3.2.4. Évaluation de la sévérité de l'insuffisance aortique

L'évaluation de la sévérité de l'IA doit se faire selon une approche intégrative multiparamétrique. Elle intègre plusieurs critères qualitatifs, quantitatifs et semi-quantitatifs. En outre, en plus d'évaluer la valve aortique et la fuite associée, il est aussi important d'évaluer les structures cardiaques adjacentes notamment la racine aortique et le VG, pour déterminer l'étiologie et les mécanismes de l'IA et ses répercussions sur le VG (139, 148).

De manière générale, l'IA est d'abord évaluée visuellement grâce au Doppler couleur qui en fournit une appréciation qualitative. La sévérité de l'IA peut ensuite être estimée avec des paramètres semi-quantitatifs tels que la largeur de la *vena contracta* ou le ratio de la largeur (ou de l'aire) du jet régurgitant sur le diamètre (ou de l'aire) de la CCVG. Pour quantifier plus précisément l'IA, il faut mesurer des paramètres tels que : le volume régurgitant, la fraction régurgitante ou l'aire effective de l'orifice régurgitant (213).

Le **Tableau 3-3** récapitule les différents paramètres utilisés pour évaluer la sévérité de l'IA, ses répercussions sur le VG, et les seuils déterminant les différents grades de sévérité.

Tableau 3-3 : Grades de sévérité de l'insuffisance aortique en fonction des différents paramètres échocardiographiques.

Adapté de Zoghbi et al. (213) ©2017 Elsevier

	Insuffisance aortique légère	Insuffisance aortique modérée	Insuffisance aortique sévère
Paramètres structuraux			
Feuillets de la valve aortique	Normaux ou anormaux	Normaux ou anormaux	Anormal, flail ou défaut de coaptation important
Taille du VG	Normal	Normal ou dilaté	Généralement dilaté
Évaluation qualitative à l'aide du signal Doppler			
Largeur du jet dans la CCVG (en doppler couleur)	Petite dans les jets centraux	Intermédiaire	Large dans les jets centraux, variable dans les jets excentriques
Convergence du flux	Aucune ou très petite	Intermédiaire	Large
Densité du jet de l'IA	Incomplet ou faible	Dense	Dense
Pente de décélération de l'IA (temps de demi-pression, ms)	Pente incomplète/faible (lent, >500)	Intermédiaire (200-500)	Raide (rapide, <200)
Reflux diastolique dans l'aorte descendante	Bref, protodiastolique	Intermédiaire	Important, holodiastolique
Paramètres semi-quantitatifs			
Largeur de la vena contracta (cm)	<0.3	0.3 – 0.6	>0.6
Largeur du jet / largeur CCVG (en 2D, %)	<25	25-45 46-64	≥65
Aire du jet / aire de la CCVG (en court-axe, %)	<5	5-20 21-59	≥60
Paramètres quantitatifs			
Volume régurgitant (ml/battement)	<30	30-44 45-59	≥60
Fraction régurgitante (%)	<30	30-39 40-49	≥50
Aire effective de l'orifice régurgitant (cm²)	<0.10	0.10-0.19 0.20-0.29	≥0.30

3.2.5. Limites des paramètres utilisés dans l'évaluation de l'insuffisance aortique

Dans les maladies valvulaires de type insuffisance telle que l'IA, une quantification précise repose sur la mesure précise de plusieurs paramètres, dont la mesure du diamètre de la CCVG ou du rayon du jet régurgitant. Des erreurs dans ces mesures peuvent entraîner des erreurs dans les volumes ou dans les aires calculées, menant généralement à des sous-estimations, surtout que les volumes et les aires dérivent de fonctions carrées. D'autres éléments mesurés avec les signaux Doppler pulsé ou continu sont également importants pour la quantification de l'IA et dépendent de la qualité du signal acquis. Un signal incomplet ou un angle d'interrogation inadéquat peut aussi mener à une sous-estimation de l'IA d'où l'importance encore une fois de bien optimiser l'alignement du signal Doppler avec le flux régurgitant. Le fait qu'une mesure de volume fasse intervenir la mesure de plusieurs paramètres dans son calcul représente aussi en soi une source d'erreur, surtout que chaque paramètre peut lui-même être victime d'une erreur de mesure initialement. En outre, les paramètres de quantification de la sévérité de l'IA fonctionnent bien lorsque l'on a affaire à un jet de régurgitation unique, mais pas forcément lorsque l'on a affaire à des jets multiples. Enfin, chez les patients avec BAV, le jet aortique souvent excentrique peut compliquer et empêcher la bonne évaluation et quantification de l'IA (quantification moins précise et fiable) (213). Dans les cas d'IA avec jets multiples ou les cas de quantification non fiables à cause de l'excentricité du jet, il est souvent nécessaire de recourir à une modalité d'imagerie complémentaire, généralement l'IRM, surtout si l'IA apparaît significative ou que la dilatation du VG semble disproportionnée par rapport à la sévérité de l'IA évaluée à l'ETT.

3.2.6. Évaluation de la sévérité de la maladie valvulaire aortique mixte

L'évaluation de la sévérité d'une maladie valvulaire aortique mixte peut être complexe étant donné qu'elle implique à la fois une composante sténotique et une composante régurgitante qui interagissent entre elles. L'ETT est toujours la modalité de première ligne, mais une autre modalité d'imagerie pourrait être nécessaire chez les patients qui nécessitent une corroboration de l'évaluation à l'ETT.

Dans la MAVD, il faut tout d'abord évaluer la sévérité de la SA et de l'IA puis établir la sévérité globale de la MAVD. Dans la revue de *Ong & Pibarot*, les auteurs recommandent d'évaluer la SA à partir des paramètres d'AVA et de ratio des vitesses. La V_{max} et le gradient de pression transvalvulaire moyen (GM) étant dépendants du débit (généralement augmenté par l'IA dans le cadre d'une MAVD), ces derniers vont surestimer la sévérité de la SA. Pour l'évaluation de l'IA, il faut utiliser une approche intégrative multiparamétrique, mais le paramètre à privilégier serait la fraction régurgitante. Enfin, pour l'évaluation de la sévérité globale de la MAVD, la V_{max} et le GM seraient

les meilleurs paramètres à utiliser car ils reflètent la contribution concomitante de la sévérité de la SA et de l'IA (151).

3.2.7. Évaluation des diamètres aortiques et de la coarctation de l'aorte

Les patients avec BAV ont généralement une aortopathie associée, donc le calibre de l'aorte doit être systématiquement évalué. À l'ETT, l'aorte proximale est généralement mesurée à 3 niveaux : la racine aortique (au niveau des sinus de Valsalva), la jonction sino-tubulaire et l'aorte ascendante tubulaire (**Figure 3-9, A**). Par convention, les mesures sont faites en fin de diastole en vue parasternale long-axe, de bord d'attaque à bord d'attaque (*leading edge-to-leading edge*) de la paroi aortique et perpendiculairement à l'aorte (**Figure 3-9, B**) (214). Un diamètre de l'aorte ≥ 40 mm est le seuil à partir duquel on considère qu'il y a une dilatation de l'aorte (161).

L'évaluation de la crosse aortique et de l'aorte descendante n'est pas toujours optimale à l'ETT. Cependant, il est important de toujours évaluer l'aorte descendante pour détecter la présence éventuelle de coarctation de l'aorte.

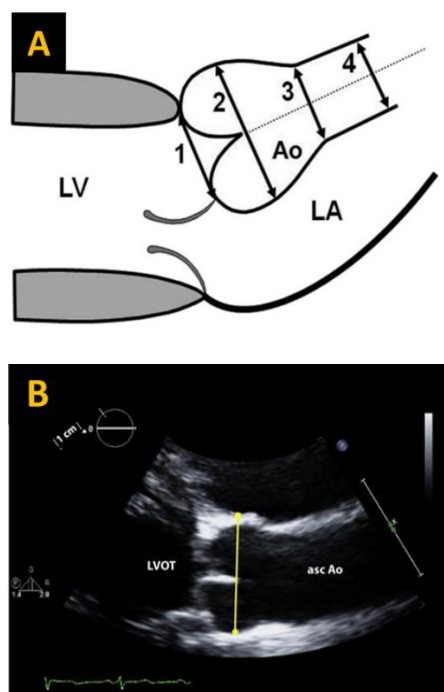


Figure 3-9 : Mesure des diamètres aortiques à l'échocardiographie transthoracique 2D.

- (A) Mesure du diamètre des différents segments aortiques
1, Anneau aortique; 2, Racine aortique; 3, Jonction sino-tubulaire; 4, Aorte ascendante
(B) Mesure du diamètre de la racine aortique de bord d'attaque à bord d'attaque
LVOT, chambre de chasse du VG; asc Ao, aorte ascendante
Reproduit avec permission de Goldstein et al. (214) ©2015 Elsevier

La limite de l'ETT pour la mesure des diamètres aortiques est qu'il y a un risque que les diamètres mesurés ne soient pas les véritables diamètres ou les diamètres aortiques maximaux. En effet, les mesures à l'ETT sont faites en 2D. Par ailleurs, le plan de coupe de l'aorte peut aussi ne pas être adéquat pour la mesure de la taille de l'aorte, et cette dernière peut ne pas être bien visualisée ou visualisée dans sa totalité. L'ETT ne permet pas toujours de faire une évaluation adéquate et complète de l'aorte, mais elle demeure très utile pour le diagnostic et pour le suivi à long terme des diamètres de l'aorte, surtout l'aorte proximale qui est généralement la partie la plus touchée chez les patients avec BAV (161).

3.2.8. Évaluation du ventricule gauche et de sa fonction

Face aux changements hémodynamiques causés par les différentes dysfonctions valvulaires ou aortiques, le VG se remodèle et s'hypertrophie. La mesure des diamètres internes du VG, du septum interventriculaire et de la paroi postérieure du VG s'effectue en vue parasternale long-axe (**Figure 3-10**). Ces mesures permettent de calculer la masse du VG pour évaluer la présence d'hypertrophie et le ratio paroi/cavité pour évaluer la présence de remodelage ventriculaire (94). Ces 2 mesures permettent de déterminer les patrons de remodelage du VG.

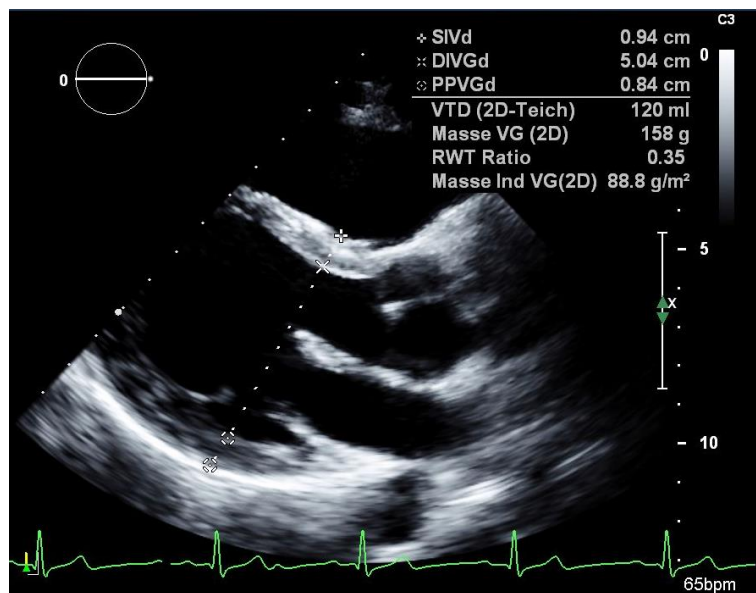


Figure 3-10 : Mesures à l'échocardiographie transthoracique 2D du diamètre interne du ventricule gauche, du septum interventriculaire et de la paroi postérieure.

SIVd, diamètre du septum interventriculaire en diastole; DIVGd, diamètre interne du VG en diastole; PPVGd, diamètre de la paroi postérieure du VG en diastole; VTD, volume télédiastolique du VG; RWT, ratio paroi/cavité

Source : Laboratoire équipe Philippe Pibarot

La masse du VG est calculée selon la formule suivante :

$$\text{Masse du VG} = 1,04 \times [(DIVGd + SIVd + PPVGd)^3 - DIVGd^3] \times 0,8 + 0,6$$

où *DIVGd* est le diamètre interne du VG en diastole, *SIVd* est le diamètre du septum interventriculaire en diastole et *PPVGd* est le diamètre de la paroi postérieure du VG en diastole.

Le ratio paroi/cavité est calculé selon la formule suivante :

$$\text{ratio paroi/cavité} = \frac{SIVd + PPVGd}{DIVGd}$$

où *DIVGd* est le diamètre interne du VG en diastole, *SIVd* est le diamètre du septum interventriculaire en diastole et *PPVGd* est le diamètre de la paroi postérieure du VG en diastole.

La fonction systolique du VG est généralement évaluée par la mesure de la FEVG qui reflète sa capacité à éjecter le sang. Elle peut être évaluée selon plusieurs méthodes : la méthode visuelle, la méthode biplan de Simpson, la méthode de Quinones ou encore la méthode de Dumesnil. L'évaluation de la FEVG par la méthode biplan de Simpson est celle qui est généralement recommandée (94).

3.2.9. Déformation longitudinale globale du ventricule gauche

La déformation longitudinale globale (*global longitudinal strain*) du VG est une méthode qui permet d'évaluer la fonction du VG, de manière plus fine que la FEVG. En effet, elle est plus sensible et permet de détecter des dysfonctions ventriculaires plus précoces, avant même la détérioration de la FEVG. Elle utilise le principe du « *speckle tracking* » qui permet de suivre le déplacement myocardique en traquant les « speckles », des marqueurs acoustiques naturels sur les images échocardiographiques. Elle peut évaluer la fonction du VG en fonction des différents segments myocardiques (**Figure 3-11**) (215).

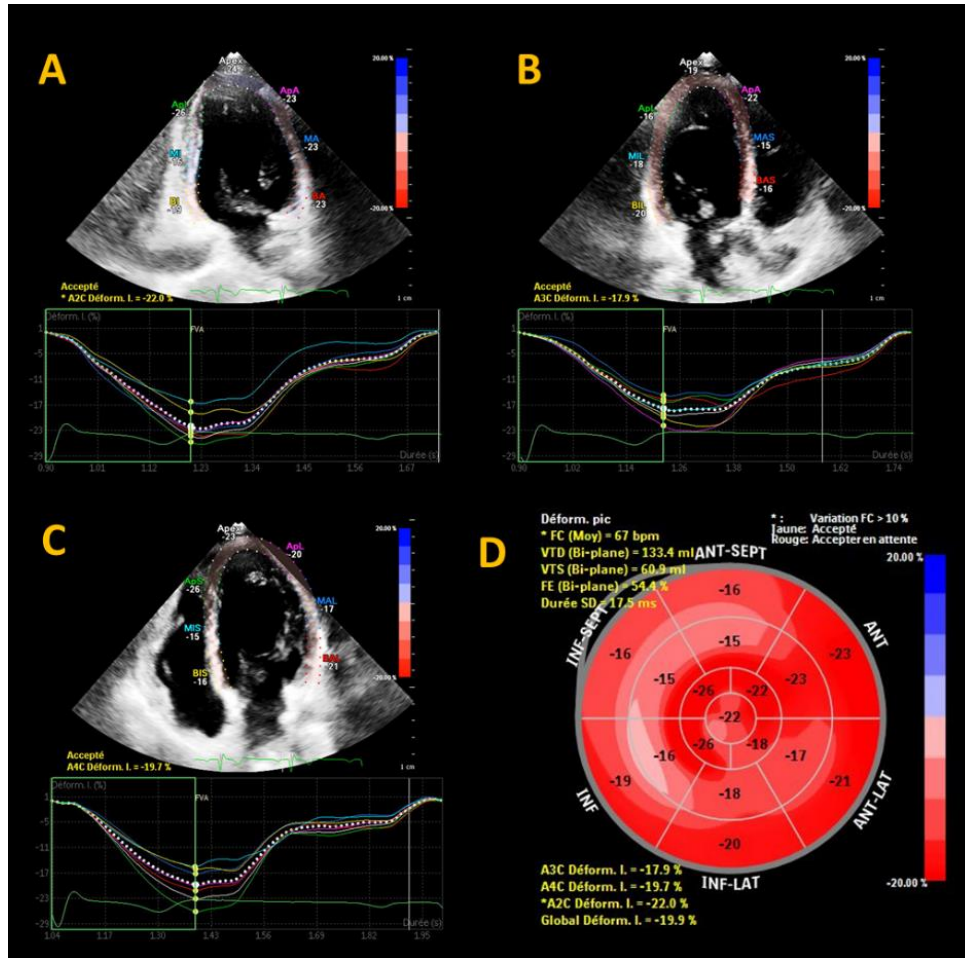


Figure 3-11 : Images échocardiographiques illustrant l'évaluation de la déformation longitudinale globale du ventricule gauche.
 (A) vue apicale 2-chambre; (B) vue apicale 3-chambre; (C) vue apicale 4-chambre; (D) visualisation du « bull's eye » qui reflète les résultats en fonction des différents segments myocardiques.

Source : Laboratoire équipe Philippe Pibarot

3.3. La tomodensitométrie cardiaque dans l'évaluation et le suivi des dysfonctions cardiovasculaires associées à la valve aortique bicuspide

La tomodensitométrie (TDM) cardiaque, également connue sous le nom de CT-scan ou tomographie axiale commandée par ordinateur, est une modalité d'imagerie utilisant le principe d'absorption des rayons X par les tissus. Le patient est balayé par des rayons X, puis grâce au traitement par ordinateur, permet de générer et de reconstruire les images des structures cardiaques évaluées en 2D ou 3D. Elle est particulièrement utile pour l'évaluation des dimensions aortiques et des calcifications cardiovasculaires, principalement au niveau de la valve aortique, de l'aorte et des artères coronaires. Il s'agit également d'une modalité d'imagerie importante en pré-intervention chez les patients qui doivent subir un TAVI.

3.3.1. Mesure des diamètres de l'aorte

La mesure des diamètres aortiques à l'aide du TDM est considérée comme la méthode de référence. Le TDM permet d'évaluer précisément et très rapidement les dimensions de l'aorte dans toute sa longueur. Il permet également de détecter la présence d'une dilatation de l'aorte et l'étendue d'une dissection aortique éventuelle (

Figure 3-12).

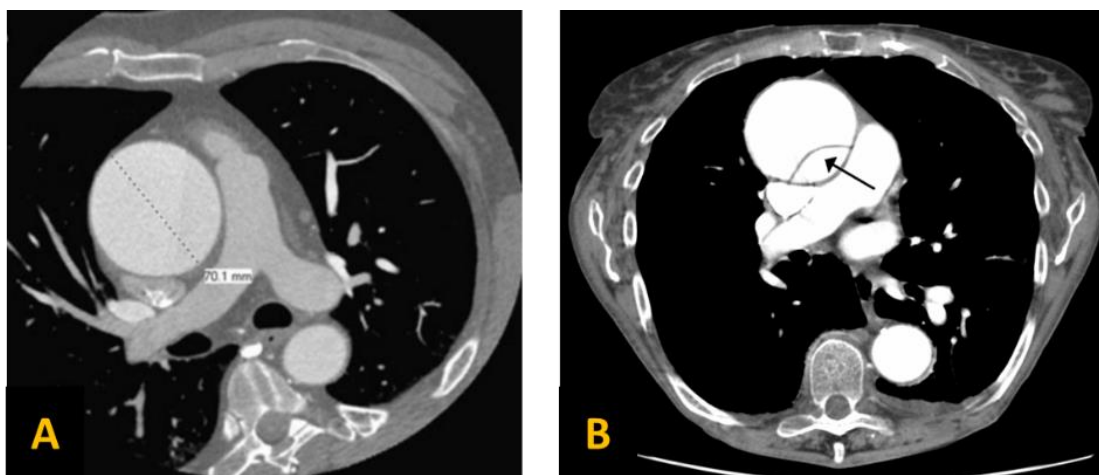


Figure 3-12 : Images tomodensitométriques de l'aorte en coupe transverse.
(A) Mesure du diamètre d'une aorte ascendante dilatée; (B) Dissection aortique
Adapté de Quint et al. (216) ©2013 Springer Nature et de
<https://commons.wikimedia.org/wiki/File:DissectionCT.png>

L'examen demande un temps d'acquisition très court et permet de trouver facilement le plan de l'aorte avec le diamètre maximal, et donc d'obtenir la véritable taille de l'aorte (sans sous-estimation ou surestimation) avec la mesure la plus fiable et précise. Comparativement au TDM, l'ETT a tendance à sous-estimer les dimensions aortiques d'environ 1-3 mm.

Les mesures de TDM se font du bord interne au bord interne de la paroi aortique (*inner edge-to-inner edge*) et il est généralement recommandé d'avoir des images synchronisées avec un électrocardiogramme. Le TDM est une modalité d'imagerie facilement accessible, précise pour les mesures aortiques et permettant une bonne visualisation de l'aorte dans son intégralité. Il s'agit d'un examen de 1^{re} ligne chez les patients avec un anévrisme de l'aorte et la variabilité inter- et intra-observateur des mesures de diamètres aortiques est de 5 mm et de 3 mm respectivement. Il est donc généralement considéré qu'un changement de 5 mm entre deux TDM est significatif (161, 214, 217).

3.3.2. Évaluation des calcifications cardiovasculaires

3.3.2.1. Calcification de la valve aortique

La mesure de la calcification valvulaire aortique est apparue dans les dernières années comme une méthode de choix pour confirmer la sévérité de la SA. En effet, elle permet d'estimer la sévérité anatomique/structurelle de la SA en mesurant son fardeau en calcium.

La sévérité anatomique (score calcique) et la sévérité hémodynamique corrént bien ensemble. Le score calcique de la valve aortique est donc complémentaire de l'évaluation hémodynamique de l'ETT et est particulièrement utile si cette dernière n'est pas concluante (ex : présence de paramètres hémodynamiques discordants). La mesure du score calcique de la valve aortique est rapide, facilement faisable et reproductible. Le score calcique est mesuré selon la méthode d'Agatston sur des images de TDM sans contraste (**Figure 3-13**).



Figure 3-13 : Mesure du score calcique de la valve aortique par tomodensitométrie.

(A) Coupe transverse du cœur au niveau de la valve aortique; (B) Calcifications déterminées selon la méthode d'Agatston (en jaune); (C) Calcifications de la valve aortique (en rose)

Source : Laboratoire équipe Philippe Pibarot

Cette méthode définit comme de la calcification toute zone avec 4 pixels adjacents supérieurs à 130 unités Hounsfield. Le score calcique sur l'ensemble de la valve aortique est obtenu en additionnant les différentes valeurs de score calcique obtenues dans chaque coupe de la valve (218, 219). Ce score calcique peut être exprimé en score absolu, en unités arbitraires (UA), ou en score indexé par la surface de l'anneau aortique obtenu par échocardiographie (UA/cm²). Le score calcique indexé permet de prendre en compte la variabilité des tailles d'anneau aortique entre les patients, notamment chez les patients avec BAV qui ont généralement des anneaux aortiques plus larges.

Des seuils spécifiques au sexe ont été établis pour qualifier une SA de sévère. En effet, pour une même sévérité hémodynamique de SA, les hommes présentent plus de calcification valvulaire aortique que les femmes (133). L'étude de *Clavel et al.* a donc déterminé des seuils de calcification valvulaire correspondant à une SA sévère chez les hommes et chez les femmes, aussi bien pour le

score calcique absolu que le score calcique indexé (25). Ces scores ont été validés par une autre étude de Pawade *et al.* et ont été depuis intégrés dans les guides de pratique de l'ESC (**Tableau 3-4**) (220, 221).

Tableau 3-4 : Seuils de calcification valvulaire aortique correspondant à une SA sévère.

	Seuils de Clavel <i>et al.</i>	Seuils de Pawade <i>et al.</i>	Seuils utilisés dans les guides de pratique de l'ESC
Score calcique absolu (UA)	Homme : 2065 Femme : 1274	Homme : 2062 Femme : 1377	Homme : 2000 Femme : 1200
Score calcique indexé (UA/cm²)	Homme : 476 Femme : 292	Homme : 527 Femme : 420	-

3.3.2.2. Calcifications en dehors de la valve aortique

Outre la calcification de la valve aortique, le TDM permet aussi d'évaluer et de quantifier la calcification qui se trouve sur des structures cardiaques adjacentes, telles que l'aorte ou l'anneau aortique, mais aussi sur d'autres structures cardiaques comme les artères coronaires ou l'anneau de la valve mitrale (**Figure 3-14**). Ainsi, lors de la mesure du score calcique de la valve aortique, il est important de ne sélectionner que les calcifications situées sur les feuillets valvulaires aortiques et d'exclure toute calcification située en dehors.

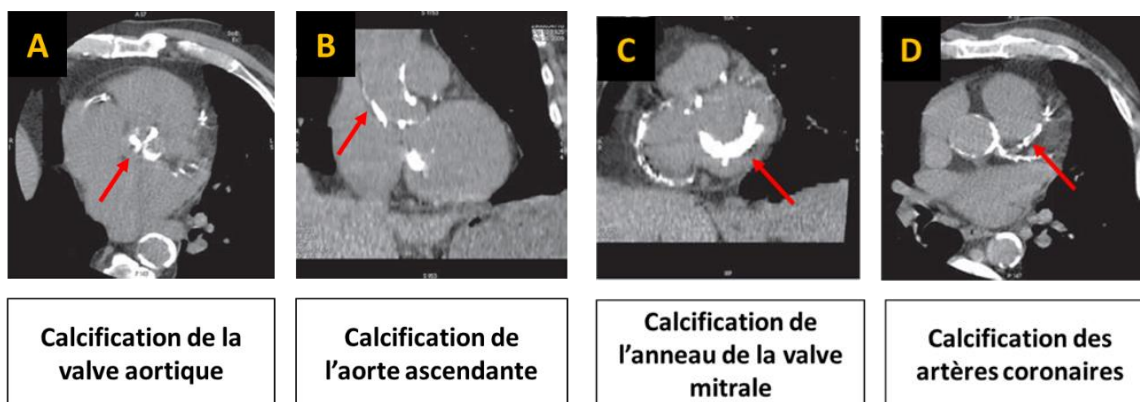


Figure 3-14 : Coupes de tomodensitométrie illustrant des calcifications sur différentes structures cardiovasculaires.

*Adapté de Laissy *et al.* (222) (licence CC BY 4.0)*

3.3.3. Évaluation de l'aire valvulaire aortique par planimétrie

Comme pour l'ETT, il est aussi possible d'évaluer l'AVA par TDM. Cette AVA représente une AVA anatomique et dérive du tracé du contour de l'ouverture de l'orifice valvulaire (**Figure 3-15**).



Figure 3-15 : Exemple de mesure de l'aire valvulaire aortique par planimétrie à la tomодensitométrie.

Adapté de : <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2018/05/11/08/39/use-of-ct-in-the-assessment-of-valvular-function>

3.3.4. Limites de la tomодensitométrie

L'une des limites principales du TDM est qu'il nécessite l'utilisation de rayons X. Les patients sont donc exposés à des radiations ionisantes et des examens répétés de TDM peuvent augmenter le risque de développer des cancers. Son utilisation chez des jeunes patients, notamment les jeunes femmes où le risque de cancer dû à ces radiations est plus élevé, doit donc être limitée, de même que les examens sériés de TDM pour le suivi des patients. La dose de radiation moyenne subit lors d'un TDM pour évaluer l'aorte est de 10-15 mSv, alors qu'un examen pour calculer un score calcique de la valve aortique implique beaucoup moins de radiations, environ 2-3 mSv (25, 161). Le recours parfois à l'injection d'un produit de contraste (iode), notamment pour mesurer précisément les dimensions de l'aorte, peut également constituer une limite puisqu'elle peut causer des réactions allergiques et/ou une insuffisance rénale chez les patients.

3.3.5. Limites dans l'utilisation du score calcique de la valve aortique

Les seuils déterminant une calcification valvulaire aortique sévère sont utiles et permettent de confirmer la sévérité d'une SA chez des patients pour qui l'évaluation hémodynamique est non concluante. Cependant, ces seuils n'ont pas été validés chez les patients avec une BAV donc ils pourraient ne pas être adéquats ou valables pour ces patients ou pour certains sous-groupes de ces patients. En effet, ces scores ont été établis dans des populations majoritairement avec une TAV. Des études ont montré que les patients avec BAV, notamment les jeunes femmes avec BAV, présentaient

une calcification moins importante de leur valve comparativement aux patients avec TAV (24, 135). Les jeunes femmes avec BAV peuvent présenter une SA hémodynamiquement sévère, mais sans calcification ou avec une calcification minime de leur valve. Il est donc important de valider les seuils de calcification valvulaire précédemment établis chez des hommes et des femmes avec BAV et d'établir si nécessaire de nouveaux seuils plus spécifiques pour les patients avec BAV. En outre, en plus d'avoir été établis chez des patients avec TAV, les seuils ont aussi été établis majoritairement dans des cohortes de patients principalement d'origine caucasienne. Il serait donc aussi intéressant de vérifier si ces seuils sont valables et peuvent aussi être utilisés chez des patients de d'autres ethnicités.

3.4. L'imagerie par résonance magnétique cardiovasculaire dans l'évaluation et le suivi des dysfonctions cardiovasculaires associées à la bicuspidie valvulaire aortique

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) cardiovasculaire est une modalité d'imagerie non-invasive et non-irradiante qui se sert des propriétés physiques d'un champ magnétique émis par un puissant aimant et des signaux d'ondes radio pour obtenir des séquences d'images cardiovasculaires. Brièvement, le champ magnétique émis par l'aimant de la machine d'IRM permet d'aligner dans une même direction les atomes d'hydrogène contenus dans les différents tissus du corps humain, en agissant sur le *spin* (mouvement constant de rotation, oscillatoire, des atomes autour d'un axe). Normalement, en absence de champ magnétique, les atomes d'hydrogène sont alignés de manière aléatoire dans des directions différentes. En présence d'un champ magnétique, ils sont tous alignés dans la même direction. En appliquant un court signal d'onde radio (impulsion de radiofréquence) chez des patients soumis à un champ magnétique, il est possible de modifier temporairement l'orientation du *spin* des noyaux d'hydrogène. L'arrêt du signal d'onde radio permet ensuite la relaxation et donc le retour du *spin* dans sa position initiale. Les différents tissus ont différents temps de relaxation. Ainsi, les signaux renvoyés puis captés sont traités et reconstruits en images avec différents contrastes de noir et de blanc, ce qui permet la caractérisation des tissus. Les temps de relaxation sur le plan longitudinal sont appelés temps de relaxation T1 tandis que les temps de relaxation sur le plan transversal sont appelés temps de relaxation T2.

L'IRM présente une bonne précision et une bonne résolution spatiale pour évaluer les différentes structures cardiovasculaires. Elle permet d'évaluer précisément les volumes et les masses cardiaques (méthode étalon-or), la fonction des ventricules, la fonction des valves et les dimensions de l'aorte dans son intégralité. Elle permet en outre de caractériser le tissu myocardique et de quantifier la fibrose myocardique. Chez les patients avec BAV, elle est particulièrement utile pour évaluer avec

précision les diamètres aortiques, le volume régurgitant dans les IA et ses répercussions sur la fonction du VG, ou encore pour quantifier la fibrose myocardique.

3.4.1. Mesures des diamètres aortiques

Grâce à sa haute résolution spatiale, tout comme le TDM, l'IRM permet d'obtenir des mesures précises des dimensions de l'aorte dans toute sa longueur. Les diamètres sont généralement mesurés d'un bord interne à l'autre (*inner edge-to-inner edge*) (**Figure 3-16**).

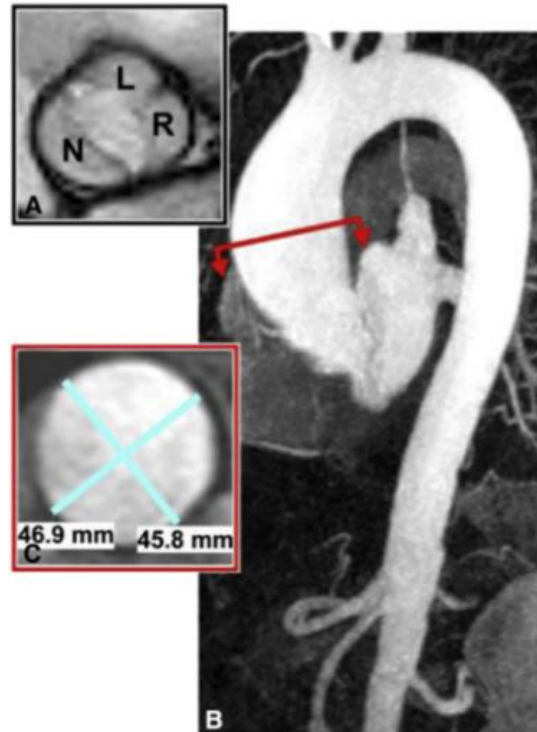


Figure 3-16 : Images d'imagerie par résonance magnétique de la valve aortique et de l'aorte.
(A) Vue en court-axe sur une BAV G-D; (B) Angiographie par résonance magnétique montrant l'aorte avec la portion ascendante dilatée; (C) Mesures du diamètre de l'aorte ascendante L, feuillet coronarien gauche; N, feuillet non-coronarien; R, feuillet coronarien droit
Reproduit avec permission de Borger et al. (217) ©2018 Elsevier

L'IRM constitue une bonne modalité d'imagerie pour le suivi des dimensions aortiques étant donné que les patients ne sont pas exposés à des radiations. Il est généralement recommandé de faire l'examen avec l'injection d'un produit de contraste, donc cela peut constituer une limite pour les patients avec une insuffisance rénale, néanmoins il est tout à fait possible de suivre les dimensions aortiques à l'aide de séquences sans contraste. Enfin, l'IRM permet aussi d'évaluer la présence et la sévérité d'une coarctation de l'aorte (217).

3.4.2. Évaluation des volumes et régurgitations

L'IRM est considérée comme la méthode de référence pour évaluer les volumes cardiaques (volumes ventriculaires, volume d'éjection, régurgitations). Chez les patients avec une BAV, elle est particulièrement utile pour évaluer l'IA et ses répercussions, notamment chez les patients dont l'évaluation à l'ETT n'est pas fiable. L'IRM permet de quantifier sa sévérité, d'en déterminer le mécanisme, d'évaluer ses répercussions sur le VG (remodelage) et d'évaluer l'aortopathie éventuellement associée (213). Pour quantifier l'IA, la méthode dite directe avec les séquences de contraste de phase est généralement utilisée. Cette méthode mesure directement les volumes antégrade et rétrograde passant à travers la valve aortique. D'autres méthodes indirectes existent et peuvent être utilisées, mais seulement s'il n'y a pas de régurgitation sur les autres valves telles que la valve pulmonaire ou la valve mitrale (213, 223).

3.4.3. Limites de l'imagerie par résonance magnétique

L'IRM présente certaines limites et contre-indications malgré ses très nombreuses utilités. Tout d'abord, il s'agit d'une modalité d'imagerie coûteuse, pas toujours accessible et qui ne peut pas être faite en urgence car elle demande un long temps d'acquisition et la coopération du patient pour l'acquisition des séquences d'images. Ensuite, elle est limitée par la taille de son cylindre dans lequel les patients obèses ne peuvent pas toujours rentrer, puis par le fait qu'il peut être difficile de faire l'examen chez les patients âgés car ces derniers peuvent éprouver des difficultés à retenir leur respiration (nécessaire pour avoir des images de bonne qualité et sans artefacts). En outre, plusieurs contre-indications, plus ou moins relatives, existent dont la claustrophobie, le port d'un stimulateur cardiaque ou encore la présence d'une insuffisance rénale chronique sévère qui est une contre-indication pour l'injection du produit de contraste. Ce même produit de contraste, le gadolinium, présente aussi un risque associé de néphropathie même si cette dernière est très rare.

3.5. Techniques et méthodes d'imagerie en développement

3.5.1. Évaluation de la fibrose myocardique

L'IRM est la seule modalité d'imagerie cardiovasculaire à pouvoir caractériser les tissus myocardiques. En présence de valvulopathies et/ou d'aortopathie, le VG met en place des mécanismes de compensation pour maintenir une fonction cardiaque et un débit cardiaque adéquats. Cependant, lorsqu'il n'est plus en mesure de maintenir ces mécanismes et qu'il commence à décompenser, cela mène au développement de dommages ventriculaires potentiellement irréversibles.

La fibrose myocardique fait partie de ces dommages ventriculaires, et est particulièrement intéressante à étudier, notamment dans le contexte de la SA. Il existe principalement 2 types de fibrose : la fibrose focale et la fibrose diffuse. La fibrose focale, dite cicatricielle ou de remplacement, est généralement développée suite à une ischémie prolongée puis à l'apoptose des cellules myocardiques qui sont alors remplacées par de la fibrose focale (ex : suite à un infarctus du myocarde). Elle est irréversible et contribue à diminuer la fonction du VG. La fibrose diffuse ou interstitielle est à priori réversible ou du moins en partie. Il s'agit d'une fibrose réactive qui survient par exemple en réponse à une surcharge de pression comme dans la SA (224, 225).

La fibrose myocardique est évaluée à l'IRM avec l'aide d'un produit de contraste, le gadolinium, qui ne peut pas franchir les membranes cellulaires donc reste dans l'espace extracellulaire et permet de détecter la fibrose. La fibrose focale est détectée et quantifiée à l'aide du rehaussement tardif au gadolinium (*late gadolinium enhancement* [LGE]). Dans un myocarde normal, le gadolinium injecté est rapidement éliminé du myocarde. Dans un myocarde avec de la fibrose focale, les zones de nécrose et de tissu fibrotique ont une diminution de la perfusion myocardique, ce qui ralentit l'élimination du gadolinium et maintient ce dernier de manière prolongée dans ces régions myocardiques extracellulaires fibrosées (la clairance du gadolinium est diminuée). Lors de l'acquisition des images, environ 15 min après l'injection du gadolinium, il est ainsi possible de mettre en évidence ces zones de rehaussement tardif représentatives de la fibrose focale, où le gadolinium est encore accumulé (**Figure 3-17, A**).

La fibrose diffuse est détectée et quantifiée grâce à la méthode de cartographie T1 (*T1 mapping*) obtenue à partir de séquences d'IRM de type « *modified look-locker inversion recovery* [MOLLI] » (225). (**Figure 3-17, B**). À partir d'images natives, des cartographies d'images paramétriques T1 sont générées. Sur ces cartographies, différentes intensités de signal sont encodées dans les différents voxels du tissu en fonction des différents temps de relaxation T1 du tissu. Un code couleur est ensuite appliqué aux différents temps T1 pour faciliter l'interprétation visuelle. Les cartographies T1 natives (pré-contraste) et post-contraste permettent d'obtenir une cartographie où il est possible de mesurer le % de volume extracellulaire (ECV) qui reflète la proportion de matrice extracellulaire pour un volume tissulaire donné et donc de faire une estimation de la fibrose diffuse.

Le % d'ECV est estimé à l'aide de l'équation suivante :

$$ECV (\%) = \left(\frac{\Delta \left[\frac{1}{T1 \text{ tissu}} \right]}{\Delta \left[\frac{1}{T1 \text{ sang}} \right]} \right) \times (1 - \text{hématocrite})$$

où $\Delta(1/T1 \text{ tissu})$ est la différence entre les temps T1 pré- et post-contraste du tissu, $\Delta(1/T1 \text{ sang})$ est la différence entre les temps T1 pré- et post-contraste du sang (225).

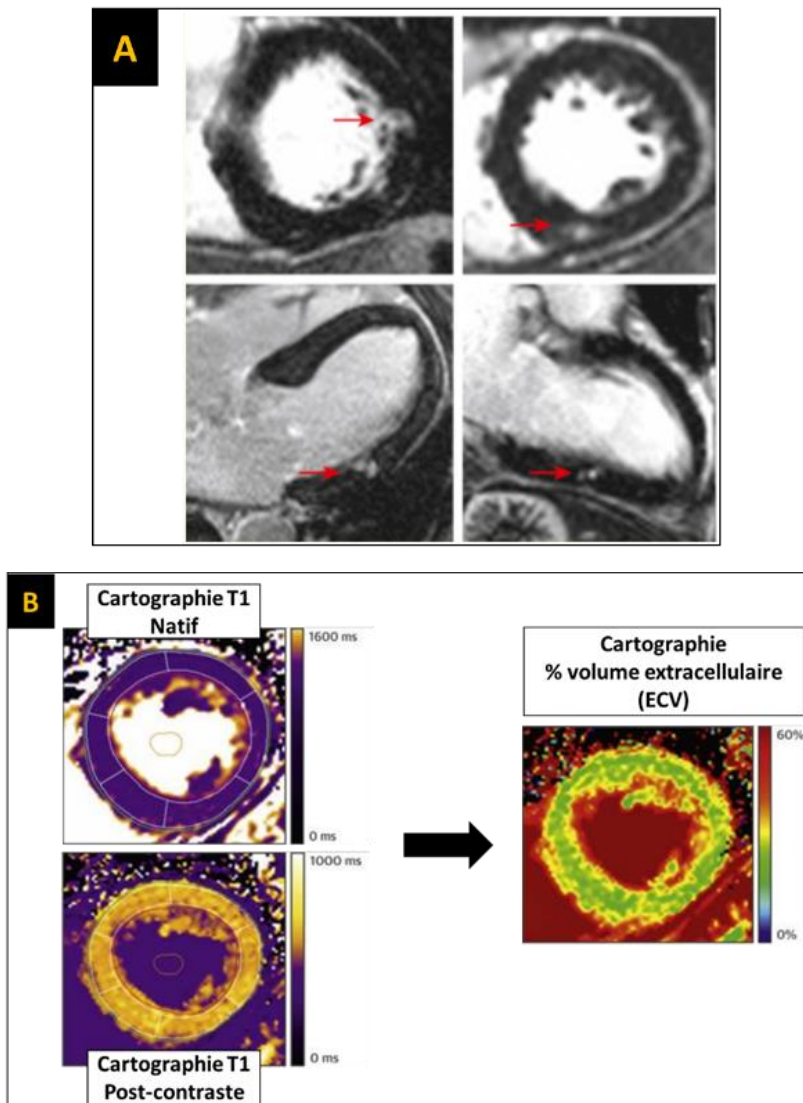


Figure 3-17 : Évaluation de la fibrose myocardique.

(A) Rehaussement tardif typique de la fibrose focale chez des patients avec SA; (B) Cartographies T1 natif et post-contraste pour mesurer le volume extracellulaire (c'est-à-dire la fibrose diffuse)

Adapté de Bing et al. (225)

3.5.2. Évaluation fonctionnelle de l'aorte à l'aide de l'imagerie par résonance magnétique de flux 4D

L'intérêt pour l'IRM de flux 4D a beaucoup crû dans les dernières années. Cette méthode d'imagerie permet d'évaluer les propriétés hémodynamiques du flux sanguin *in vivo*, en 3 dimensions (flux sanguins encodés dans les 3 directions spatiales) et en fonction du temps (le temps, défini par le cycle cardiaque, constitue la 4^e dimension) (**Figure 3-18**) (226).

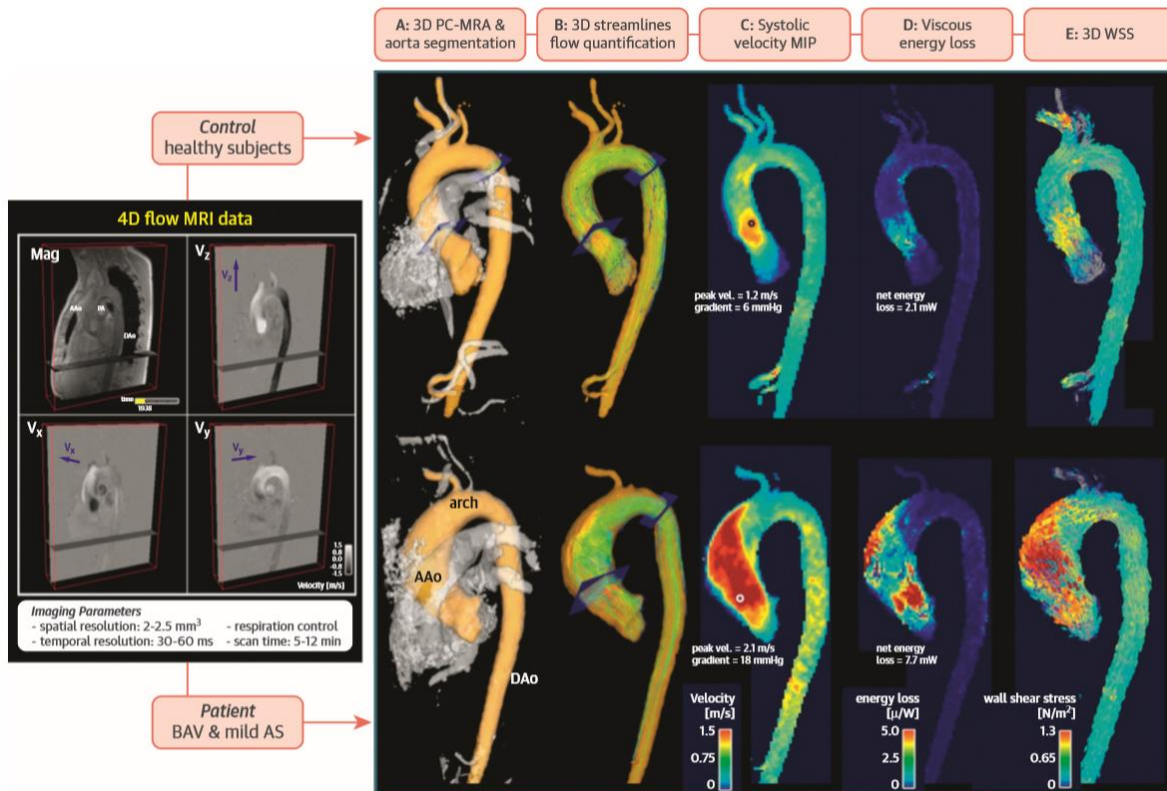


Figure 3-18 : Images d'imagerie par résonance magnétique de flux 4D obtenues chez un sujet sain et un patient avec BAV et sténose aortique légère.

Les images dans l'encadré à gauche représentent les acquisitions permettant de dériver les données nécessaires pour reconstruire les images d'IRM de flux 4D. Les images dans l'encadré à droite représentent différents types de visualisations de paramètres hémodynamiques à l'aide de l'IRM de flux 4D.

3D PC-MRA, angiographie en contraste de phase 3D; AS, sténose aortique; BAV, valve aortique bicuspide; MIP, projection d'intensité maximale; MRI, imagerie par résonance magnétique; WSS, stress de cisaillement sur la paroi aortique.

Reproduit avec permission de Garcia et al. (226)

Les images d'IRM de flux 4D sont générées à partir de séquences d'images acquises dans les plans anatomiques en 2D : sagittal, transversal et coronal (frontal). Les séquences d'images issues de cette méthode d'imagerie sont particulièrement intéressantes chez les patients avec BAV car elles vont permettre d'évaluer les flux sanguins durant le cycle cardiaque, peu importe leur direction dans

l'espace et de les caractériser (226-229). Ainsi, il est possible d'évaluer et de mesurer différents paramètres hémodynamiques tels que l'hélicité, la vorticité et l'excentricité du jet aortique, les vitesses et gradients de pression dans l'aorte ou encore les stress de cisaillement sur les parois aortiques.

Chez les patients avec BAV où les flux aortiques sont souvent altérés, turbulents et anormaux, la cartographie des flux aortiques à l'aide de l'IRM de flux 4D permet de détecter les zones de fortes turbulences et de stress dans l'aorte ce qui est utile dans la compréhension et potentiellement la prédiction du type de dilatation aortique développé, voire même sa progression (226, 229-233). Il est aussi possible d'évaluer l'effet du sous-type de BAV sur le degré et la sévérité des flux anormaux, en particulier les flux générant des stress de cisaillement importants, ainsi que leur impact sur la dilatation de l'aorte (14, 234). En outre, l'IRM de flux 4D peut mettre en évidence des patrons de flux altérés même chez des sujets à priori sans dysfonction cardiovasculaire. C'est en effet ce qu'a observé *Schnell et al.* dans leur étude où ils ont évalué des apparentés de patients avec BAV et des sujets contrôles avec TAV. Les apparentés de patients avec BAV présentaient des patrons de flux anormaux dans l'aorte et aussi plus souvent des formes d'aorte anormales comparativement à des sujets contrôles, bien qu'ils avaient eux-mêmes une TAV et aucune dysfonction valvulaire ou dilatation de l'aorte. Ces données confortent ainsi l'idée de l'hérédité des atteintes aortiques chez les apparentés de patients avec BAV, même si une BAV n'est pas forcément présente chez eux (235).

3.5.3. Détection de la microcalcification active à l'aide de la tomographie par émission de positrons couplée à la tomodensitométrie

La tomographie par émission de positrons (TEP ou *positron emission tomography* [PET]) couplée à la tomodensitométrie (PET-CT en anglais) permet, avec l'aide d'un traceur radioactif, le fluorure de sodium (^{18}F -NaF), de détecter la présence de microcalcifications actives dans les feuillets de la valve aortique. Le PET-CT est une modalité d'imagerie de médecine nucléaire qui permet d'évaluer l'activité métabolique ou biochimique (ex : inflammation, calcification active) dans une région d'intérêt du corps en visualisant la captation du traceur radioactif dans cette région d'intérêt. Le ^{18}F -NaF est un traceur qui se lie et s'incorpore aux régions où le métabolisme osseux est actif. Dans la SA, le ^{18}F -NaF est un marqueur de calcification active au sein des feuillets valvulaires et des études ont montré que les zones de captation du ^{18}F -NaF correspondent aux zones où la calcification valvulaire est en cours de formation. Ces zones d'activité calcique et de microcalcification prédisent la calcification macroscopique que l'on peut observer et mesurer à l'aide du score calcique par TDM (**Figure 3-19**) (236-238).

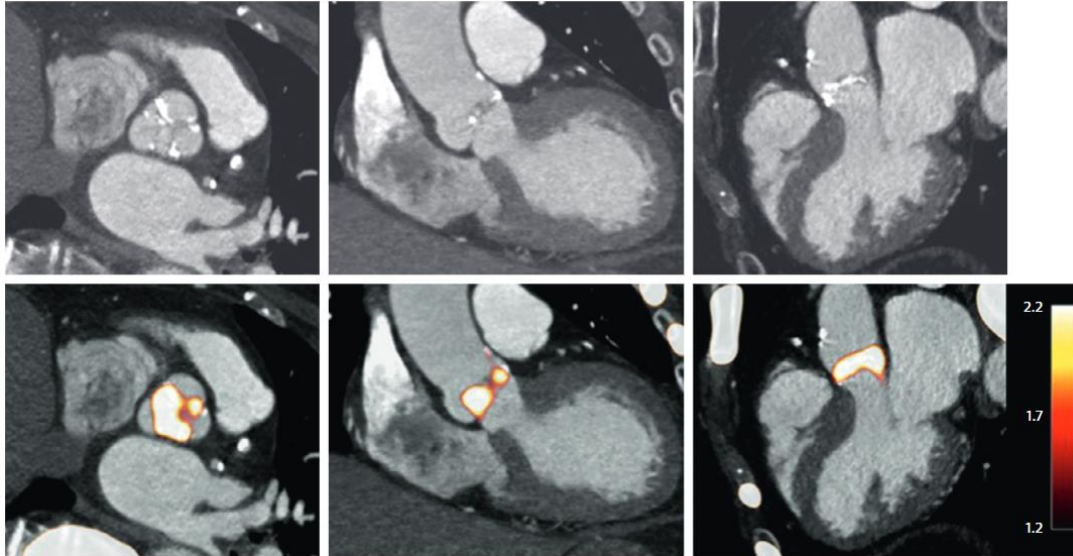


Figure 3-19 : Coupes cardiaques obtenues au niveau de la valve aortique à la tomodensitométrie classique (au-dessus) et fusionnées à la tomographie par émission de positrons (au-dessous). Les zones de captation du ^{18}F -NaF au PET-CT sont en surbrillance (nuances d'orange et rouge). Reproduit avec permission de Doris et al. (239) (licence CC BY 4.0)

Le PET-CT est une nouvelle méthode d'imagerie facile à faire et reproductible qui permet de détecter la calcification valvulaire active de manière précoce. Par contre, cette méthode d'imagerie a de nombreuses contraintes et son accessibilité peut être limitée. Elle est très coûteuse et nécessite d'avoir un cyclotron proche de la zone géographique où le PET-CT a lieu. En effet, le cyclotron génère des traceurs radioactifs dont la demi-vie peut être très courte, ce qui limite les délais de transport et le temps d'action des traceurs. Le couplage avec la tomodensitométrie expose également le patient à des radiations supplémentaires.

3.5.4. Détection et quantification de la fibrose valvulaire par imagerie par résonance magnétique et tomodensitométrie

L'étude de *Le Ven et al.* a caractérisé la composition de valves aortiques explantées pour cause de SA sévère à l'aide de l'IRM (240). Les trois principales composantes tissulaires étudiées dans cette étude étaient le tissu calcifié, le tissu fibreux et le tissu riche en lipides. Les analyses histologiques effectuées sur des colorations de coupes de tissu valvulaire, et pour chaque type de lésion (calcification, fibrose et lipides), corrélient bien avec les analyses obtenues à l'IRM. Cette dernière permet donc de bien caractériser le tissu valvulaire et d'identifier la fibrose valvulaire.

Dans le contexte de la SA, la fibrose valvulaire est une autre composante majeure contribuant à la sévérité de la maladie. Actuellement, il n'est pas encore possible de mesurer *in vivo* la fibrose valvulaire à l'IRM à cause de la limitation dans la résolution spatiale et de la nécessité d'optimiser

les séquences d'acquisition. Cependant, l'étude de *Le Ven et al.* ouvre la voie à de futures études dans le développement de techniques et de séquences d'imagerie avancée pour mesurer la fibrose valvulaire à l'IRM. En ce qui concerne le TDM, il n'existe pas non plus encore de technique validée pour mesurer le fardeau de la fibrose valvulaire dans la valve aortique. Ainsi, aucune méthode et modalité d'imagerie ne permet ou n'a encore été validée pour quantifier la fibrose présente sur les feuillets valvulaires *in vivo*. Des études et le développement de nouvelles techniques d'imagerie avancée sont donc nécessaires pour évaluer cette lésion pathologique de la SA.

3.6. Recommandations, prise en charge et suivi des patients avec une bicuspidie valvulaire aortique

Les patients avec BAV sont des patients à risque de complications cardiovasculaires durant toute leur vie. Ils nécessitent donc un suivi clinique régulier, en association avec les évaluations d'imagerie cardiovasculaire appropriées. Il est recommandé de faire un dépistage familial chez les apparentés de 1^{er} degré de tout patient atteint de BAV étant donné que même en absence de BAV chez eux, ils peuvent avoir une atteinte de l'aorte. Ensuite, chez les patients avec BAV, il est important lors du diagnostic et de la première évaluation de bien évaluer de manière exhaustive la fonction de la valve aortique, l'intégrité et les dimensions de l'aorte et la fonction du VG (241, 242).

Il existe très peu de recommandations spécifiques aux patients avec BAV. En général, les patients avec BAV suivent les mêmes recommandations que celles établies pour la population générale, donc pris en charge et suivis de la même manière que les patients avec TAV. Les quelques exceptions concernent les patients avec BAV présentant une dilatation de l'aorte et/ou un syndrome génétique concomitant (ex : syndrome de Turner ou de Marfan). Ces derniers sont alors pris en charge selon des recommandations plus spécifiques.

L'ETT est l'examen d'imagerie de choix pour une 1^{re} évaluation et pour le suivi des patients avec BAV à long terme. À celle-ci se rajoute des TDM et/ou IRM pour évaluer l'aorte (présence de coarctation de l'aorte, présence de dilatation aortique), mesurer les diamètres aortiques en cas de dilatation significative et confirmer les mesures obtenues à l'ETT (214, 217). L'IRM peut également être utilisée pour évaluer la sévérité des valvulopathies et leurs répercussions sur le VG, en particulier dans le cadre de l'IA, lorsqu'il est impossible d'obtenir des mesures fiables à l'ETT ou s'il y a une discordance entre la sévérité de la lésion valvulaire et la dilatation du VG. Le suivi adéquat et régulier des patients avec une BAV est important pour pouvoir référer le patient en chirurgie au moment opportun : ni trop tôt pour ne pas faire courir un risque chirurgical au patient qui n'a pas besoin

d'intervention, ni trop tard pour ne pas intervenir lorsque les dommages irréversibles sont déjà installés.

3.6.1. Sténose aortique et insuffisance aortique

La prise en charge des patients avec SA ou IA passe par un suivi clinique et échocardiographique régulier, à une fréquence qui varie selon la sévérité de la maladie. Chez les patients à risque de développer ces valvulopathies comme les patients avec une BAV, un suivi clinique et échocardiographique est recommandé tous les 3 à 5 ans (9). Chez les patients avec une dysfonction valvulaire légère (SA ou IA légère), un suivi est aussi recommandé à une fréquence d'une fois tous les 3 à 5 ans. Pour une dysfonction modérée (SA ou IA modérée), un suivi est recommandé une fois tous les 1 à 2 ans. Enfin, chez les patients avec une dysfonction sévère (SA ou IA sévère), un suivi clinique et échocardiographique est conseillé tous les 6 à 12 mois, si le patient demeure asymptomatique et ne présente pas de dysfonction ventriculaire gauche (9, 242).

La symptomatologie est un élément crucial dans la prise en charge des patients. En effet, cet aspect est considéré lorsqu'une décision thérapeutique doit être prise. L'indication de classe I pour remplacer la valve aortique n'est recommandée que lorsque la SA ou l'IA est sévère et symptomatique, ou lorsqu'elle est sévère et en présence d'une dysfonction du VG (FEVG <50%) (**Figure 3-20** : et **Figure 3-21** :) (242). Cependant, l'évaluation objective des symptômes chez les patients atteints de dysfonctions valvulaires peut représenter un défi car les symptômes ne sont pas spécifiques et les patients peuvent aussi ne pas rapporter de symptômes car ils se sont adaptés à leur condition, notamment les personnes âgées qui peuvent naturellement diminuer leurs activités et efforts quotidiens. Chez les patients avec SA sévère pour lesquels les cliniciens veulent objectiver les symptômes ou évaluer la réponse à l'effort, un test à l'effort peut alors être conduit (242).

La prise de décision thérapeutique peut aussi être aidée par le dosage de certains biomarqueurs sanguins. Le BNP (pour *brain natriuretic peptide* ou *B-type natriuretic peptide* / peptide cérébral natriurétique ou peptide natriurétique de type B), est celui qui a été le plus souvent validé et utilisé dans la pratique clinique, notamment dans la SA. Ce peptide est essentiellement sécrété par les cardiomyocytes des oreillettes et des ventricules en réponse à l'étirement de la paroi myocardique. Il est donc un marqueur de stress et d'atteinte myocardique. Ses taux plasmatiques sont bien corrélés avec la sévérité des dysfonctions valvulaires, augmentés en présence d'insuffisance cardiaque et associés avec la survenue de symptômes, d'événements cardiaques et avec le pronostic à long terme (survie) (243-246).

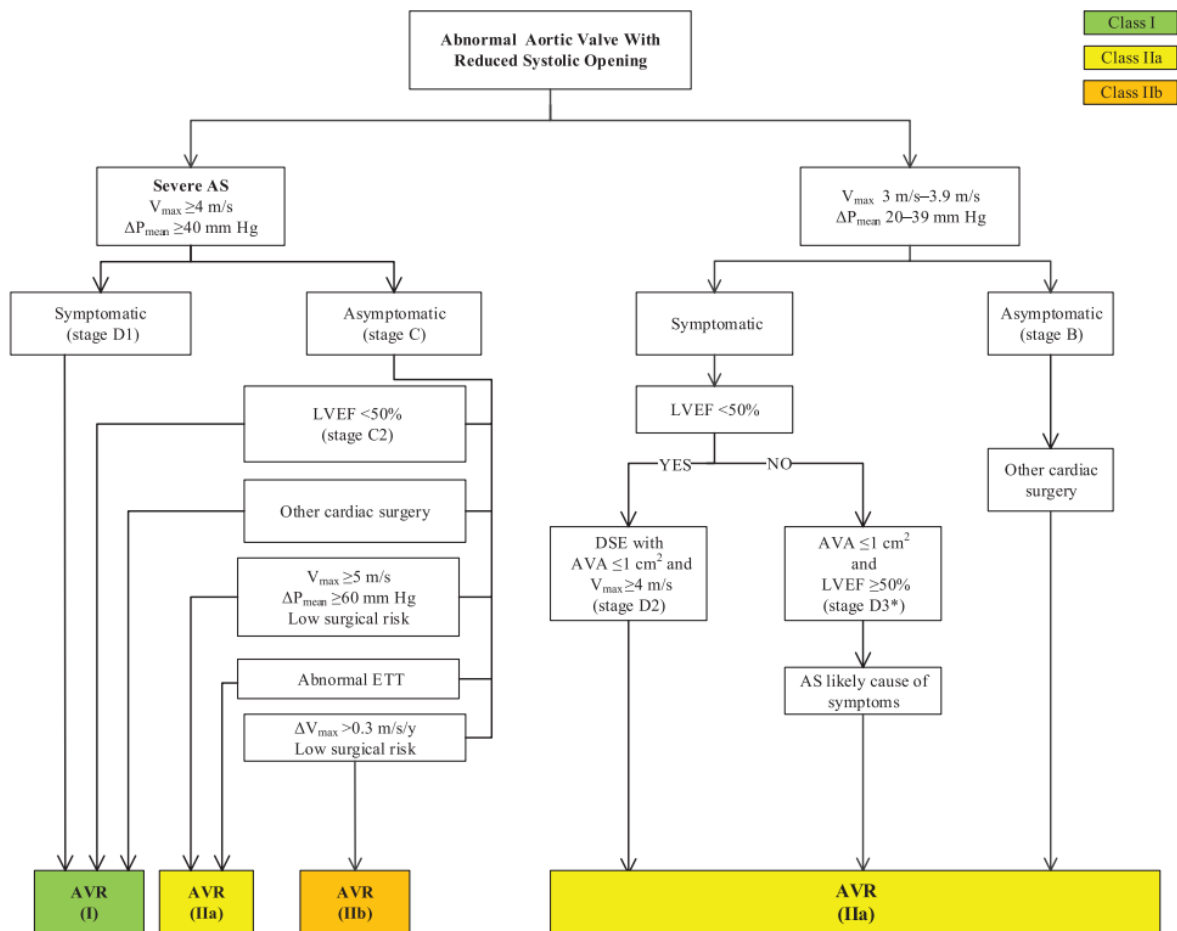


Figure 3-20 : Algorithme décisionnel pour la prise en charge des patients avec sténose aortique et leur référence en chirurgie selon l’AHA/ACC.

ΔP_{mean} , gradient de pression transvalvulaire moyen; AS, sténose aortique; AVA, aire valvulaire aortique; AVR, remplacement valvulaire aortique; DSE, échocardiographie de stress sous dobutamine; ETT, échocardiographie transthoracique; LVEF, fraction d’éjection du VG; V_{max} , vitesse transaortique maximale.
Adapté de Nishimura et al. (242)

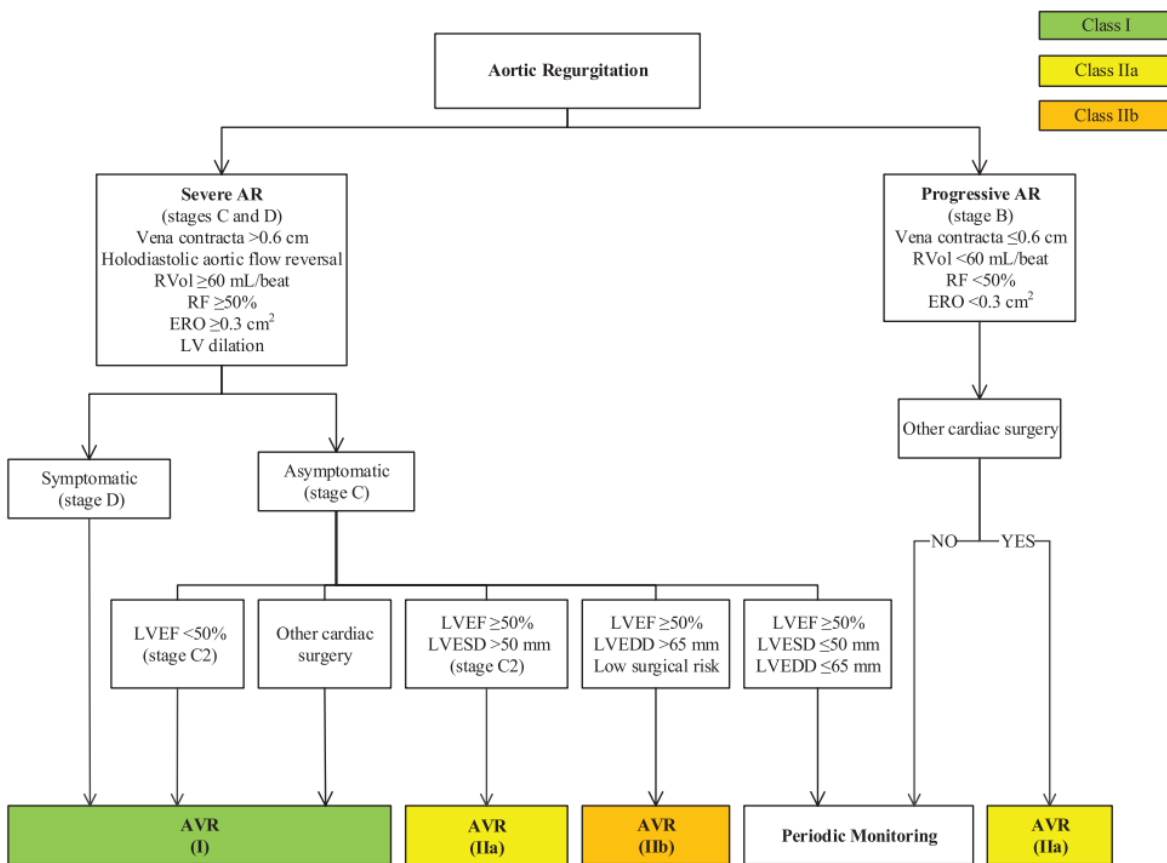


Figure 3-21 : Algorithme décisionnel pour la prise en charge des patients avec insuffisance aortique et leur référence en chirurgie selon l'AHA/ACC.

AR, insuffisance aortique; AVR, remplacement valvulaire aortique; ERO, aire effective de l'orifice régurgitant; LVEDD, diamètre télédiastolique du VG; LVEF, fraction d'éjection du VG; LVESD, diamètre télésystolique du VG; RF, fraction régurgitante; RVol, volume régurgitant.

Adapté de Nishimura et al. (242)

3.6.2. Maladie valvulaire aortique mixte

Les patients avec MAVD ne font pas l'objet de recommandations spécifiques. En ce qui concerne la fréquence des suivis cliniques et échocardiographiques, *Ong & Pibarot* suggèrent un suivi tous les 2 ans pour une MAVD légère, tous les ans pour une MAVD modérée et tous les 3-6 mois pour une MAVD sévère (151). S'il y a une des deux maladies qui est prédominante (SA prédominante ou IA prédominante), il est généralement préconisé de suivre les recommandations associées avec cette dernière. Sinon, si la SA et l'IA composant la MAVD sont de sévérité similaire, il faut alors se baser sur la symptomatologie des patients et sur les paramètres du VG (absence/présence de dilatation du VG, absence/présence de dysfonction du VG) (151, 242). Lorsque l'évaluation de chacune des composantes (SA et IA) indique que les deux maladies sont modérées et que la V_{max} est ≥ 4 m/s ou que le GM ≥ 40 mm Hg, alors la MAVD peut être considérée comme sévère. Dans le cas où la SA et l'IA seraient toutes les deux modérées et que la V_{max} et/ou le GM ne seraient pas sévères ($V_{max} < 4$ m/s et/ou GM < 40 mm Hg), les patients pourraient tout de même être considérés pour un RVA s'ils présentent des signes démontrant que la sévérité globale de la MAVD est sévère et que la MAVD est cliniquement significative (présence de symptômes, de dysfonction du VG ou de dilatation sévère du VG) (**Tableau 3-5**) (151).

Tableau 3-5 : Recommandations tirées d'Ong & Pibarot pour la prise en charge et la référence en chirurgie des patients avec maladie valvulaire aortique mixte en fonction de la sévérité de la sténose aortique et de l'insuffisance aortique.

Adapté de Ong & Pibarot (151) ©2019 BMJ Publishing Group Ltd

+	Insuffisance aortique légère	Insuffisance aortique modérée	Insuffisance aortique sévère
Sténose aortique légère	<p>MAVD Légère/modérée</p> <p>Pas d'indication de RVA</p>	<p>MAVD Modérée</p> <p>Pas d'indication de RVA</p>	<p style="text-align: center;">MAVD Sévère</p> <p>Indication de RVA (Classe I) si : ► Symptomatique, FEVG $\leq 50\%$, et/ou autre chirurgie cardiaque concomitante</p> <p>Indication de RVA (Classe IIa) si : ► Asymptomatique, FEVG $> 50\%$ et LVESD ≥ 50 mm</p>

<p>Sténose aortique modérée</p>	<p>MAVD Modérée</p> <p>Pas d'indication de RVA</p>	<p>MAVD Probablement sévère</p> <p>Indication de RVA (Classe I) si :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Haut gradient ▶ Symptomatique, FEVG ≤50%, et/ou autre chirurgie cardiaque concomitante <p>Indication de RVA (Classe IIa) si :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Bas gradient ▶ Symptomatique, FEVG ≤50%, et/ou LVESD ≥50 mm ▶ Confirmation de la sévérité par une DSE ou un TDM 	<p>MAVD Sévère</p> <p>Indication de RVA (Classe I) si :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Symptomatique, FEVG ≤50%, et/ou autre chirurgie cardiaque concomitante <p>Indication de RVA (Classe IIa) si :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Asymptomatique, FEVG >50% et LVESD ≥50 mm
<p>Sténose aortique sévère</p>	<p>MAVD Sévère</p> <p>Indication de RVA (Classe I) si :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Haut gradient ▶ Symptomatique, FEVG <50%, et/ou autre chirurgie cardiaque concomitante <p>Indication de RVA (Classe IIa) si :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Bas débit, bas gradient ▶ Symptomatique et/ou FEVG <50% ▶ Confirmation de la sévérité de la SA par une DSE ou un TDM <p>Indication de RVA (Classe IIa) si :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Haut gradient ▶ Asymptomatique et FEVG ≥50% ▶ Faible risque chirurgical 	<p>MAVD Sévère</p> <p>Indication de RVA (Classe I) si :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Haut gradient ▶ Symptomatique, FEVG <50%, et/ou autre chirurgie cardiaque concomitante <p>Indication de RVA (Classe IIa) si :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Bas débit, bas gradient ▶ Symptomatique et/ou FEVG <50% ▶ Confirmation de la sévérité de la SA par une DSE ou un TDM <p>Indication de RVA (Classe IIa) si :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Haut gradient ▶ Asymptomatique et FEVG ≥50% ▶ Faible risque chirurgical 	<p>MAVD Sévère</p> <p>Indication de RVA (Classe I) si :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Symptomatique, FEVG <50%, et/ou autre chirurgie cardiaque concomitante <p>Indication de RVA (Classe IIa) si :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Asymptomatique, FEVG >50% et LVESD ≥50 mm ▶ Faible risque chirurgical

DSE, échocardiographie de stress sous dobutamine; FEVG, fraction d'éjection du VG; LVESD, diamètre télésystolique du VG; MAVD, maladie valvulaire aortique mixte; RVA, remplacement valvulaire aortique; TDM, tomodensitométrie.

3.6.3. Dilatation de l'aorte

Les patients avec une BAV doivent avoir une évaluation et un suivi adéquats de leur aorte. En présence de dilatation de l'aorte, il est généralement recommandé de faire un TDM ou une IRM pour valider les mesures obtenues à l'ETT, généralement au moment du diagnostic. Si les diamètres aortiques par TDM ou IRM concordent avec ceux obtenus à l'ETT, alors le suivi de la dilatation de l'aorte peut se faire avec l'ETT. Dans le cas contraire, il est alors recommandé d'utiliser le TDM ou l'IRM pour faire le suivi. L'IRM est généralement préférée pour les suivis lorsqu'elle est possible, car elle est non-invasive et n'expose pas le patient à des radiations. Elle est donc à privilégier chez les patients avec BAV qui sont généralement jeunes (161, 214).

Une surveillance de l'aorte avec une modalité d'imagerie est recommandée une fois par année au début du suivi, ce qui est généralement possible avec l'ETT. Par la suite, si l'aorte est stable, la fréquence des suivis peut être espacée aux 2-3 ans, mais cela dépend du taux de progression et/ou des antécédents familiaux des patients. En cas de progression annuelle >3 mm ou d'un diamètre aortique >45 mm à l'ETT, une mesure avec une autre modalité d'imagerie plus précise (TDM ou IRM) est indiquée. Enfin, à partir d'un diamètre aortique >45 mm, il est recommandé de faire une évaluation annuelle des dimensions de l'aorte chez le patient (161, 214).

Les seuils de dilatation aortique pour référer les patients avec BAV en chirurgie ont été rehaussés dans les dernières années étant donné que les risques de dissection et de rupture aortique sont finalement très faibles. Chez les patients avec BAV asymptomatiques, une intervention de remplacement ou de réparation de l'aorte est recommandée si les diamètres au niveau de la racine aortique (sinus de Valsalva) ou de l'aorte ascendante sont ≥ 55 mm. Chez les patients avec BAV asymptomatiques, une intervention de remplacement ou de réparation de l'aorte est raisonnable si les diamètres au niveau de la racine aortique (sinus de Valsalva) ou de l'aorte ascendante sont ≥ 50 mm et que le patient présente un facteur de risque additionnel pour une dissection aortique (antécédent familial de dissection aortique ou progression annuelle du diamètre ≥ 5 mm) ou que le patient est à faible risque chirurgical et que la chirurgie est effectuée par une équipe médicale expérimentée dans la chirurgie de l'aorte et dans un centre avec l'expertise requise. Chez les patients avec BAV qui doivent subir un RVA pour cause de SA ou d'IA sévère, le remplacement concomitant de l'aorte ascendante est raisonnable lorsque le diamètre de l'aorte ascendante est >45 mm (247) (**Figure 3-22**).

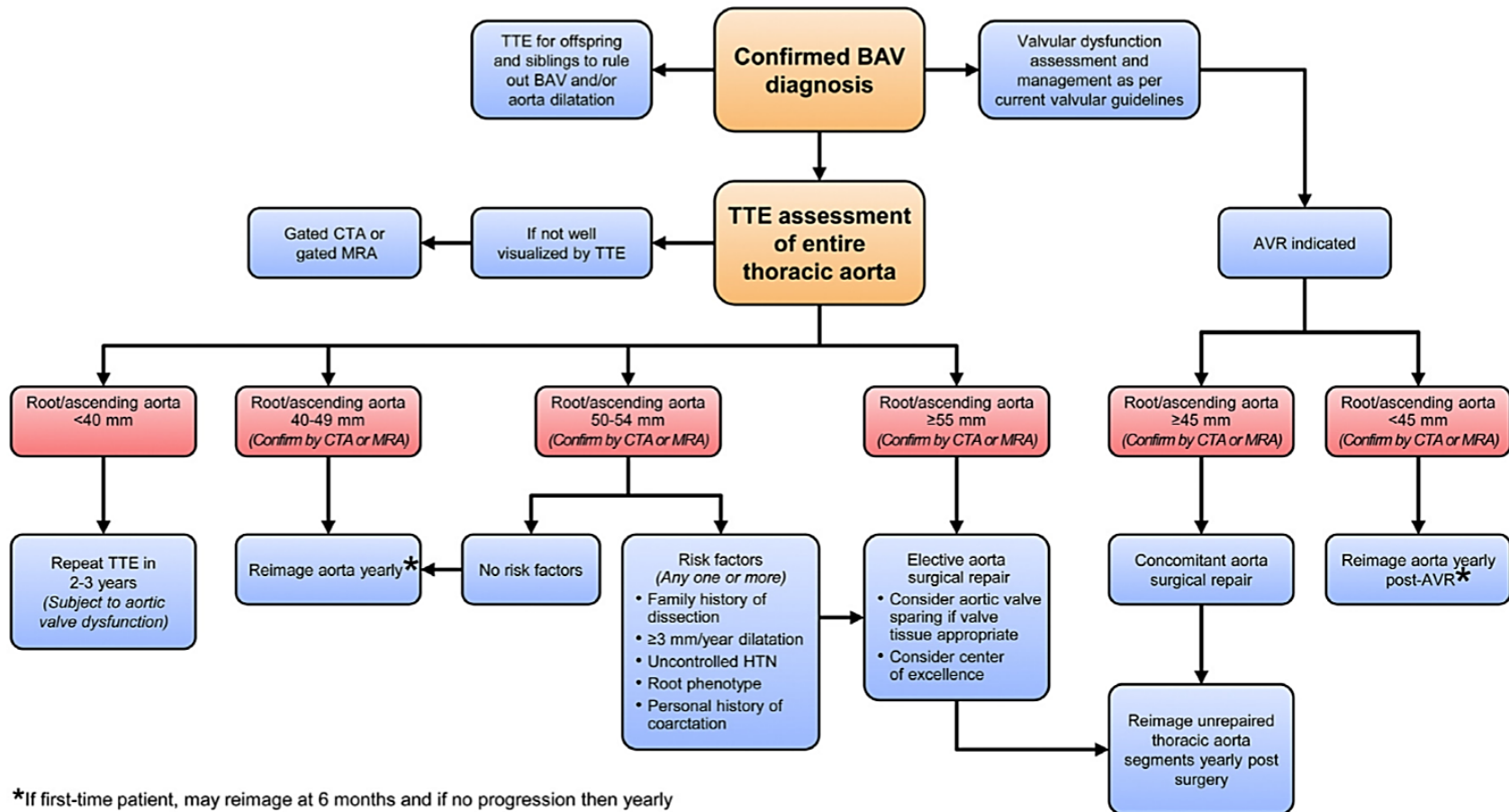


Figure 3-22 : Algorithme décisionnel pour l'évaluation et la prise en charge de l'aorte chez les patients avec BAV.
 AVR, remplacement valvulaire aortique; CTA, angiographie par tomodesitométrie; MRA, angiographie par résonance magnétique; TTE, échocardiographie transthoracique.
 Reproduit avec permission de Michelena et al. (248)

Une certaine limite existe cependant avec l'utilisation des seuils précédemment décrits pour guider l'intervention sur l'aorte. En effet, ce sont des valeurs absolues qui ne tiennent pas compte des différences entre les hommes et les femmes ou de la différence de taille et de surface corporelle entre les individus. Plusieurs études ont tenté d'indexer les dimensions selon différentes méthodes : par la surface corporelle, par la taille ou encore en utilisant le ratio de l'aire de l'aorte sur la taille (249-253). Dans une étude, un diamètre de l'aorte ascendante indexé par la surface corporelle $>2.1 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ était considéré comme étant à l'extrémité supérieure des valeurs normales (254). D'autres études chez des patients avec syndrome de Marfan ou BAV avaient rapporté qu'un ratio de l'aire de l'aorte sur la taille $>10 \text{ cm}^2/\text{m}$ était anormal et associé avec des événements cardiovasculaires (253, 255). Cependant, les différents seuils indexés restent à ce jour non validés et les seuils absolus sont toujours utilisés et présents dans les recommandations.

3.7. Traitements interventionnels chirurgicaux ou percutanés

Aucune pharmacothérapie n'a été montrée comme étant efficace et approuvée pour être utilisée dans le but de ralentir ou d'arrêter la progression des valvulopathies ou des dilatations de l'aorte. Actuellement, les seuls traitements curatifs des maladies valvulaires et/ou aortiques sont les interventions chirurgicales ou percutanées. Dans le contexte de la BAV, étant donné la variabilité et la complexité de présentation des maladies valvulaires et aortiques, les choix du type d'intervention peuvent être plus compliqués et les gestes chirurgicaux plus complexes.

3.7.1. Remplacement valvulaire aortique chirurgical

Le remplacement valvulaire aortique (RVA) chirurgical est la méthode conventionnelle utilisée pour remplacer la valve aortique atteinte de sténose (surtout) ou d'insuffisance. Il s'agit d'une intervention chirurgicale sous anesthésie générale où le chirurgien procède au RVA après avoir procédé à une sternotomie pour accéder au cœur, arrêté le cœur et installé une circulation extracorporelle pour pouvoir continuer à perfuser les organes pendant le temps de l'opération. Le chirurgien accède à la valve aortique malade en faisant une aortotomie, puis explante la valve aortique malade et la remplace par une prothèse.

Il existe deux grands types de prothèses : les prothèses biologiques (bioprothèses) ou les prothèses mécaniques. Les bioprothèses sont faites à partir de tissu d'origine animale (principalement porcine et bovine) tandis que les prothèses mécaniques sont faites à partir de matériaux inertes (titane, carbone) (**Figure 3-23**).

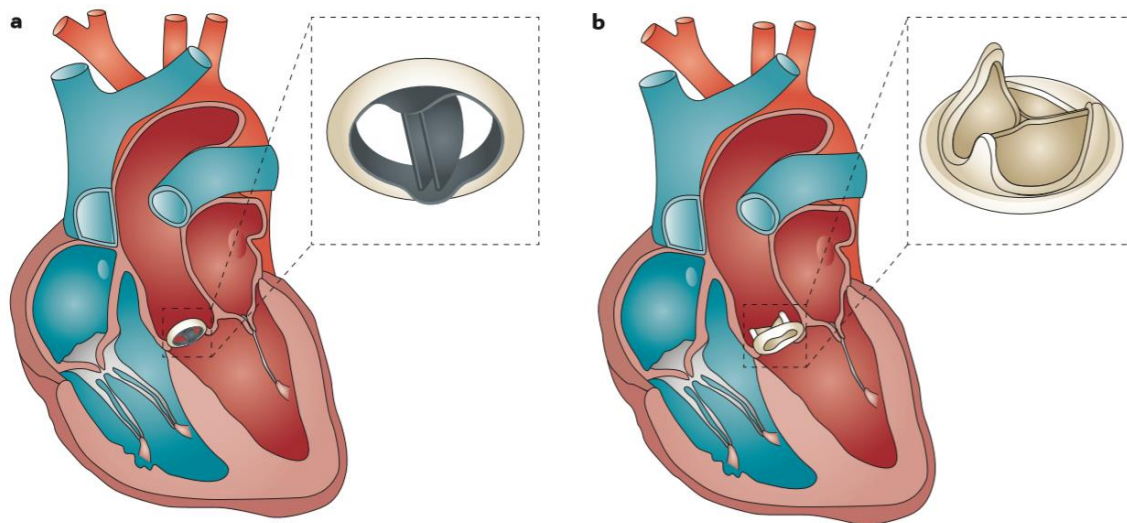


Figure 3-23 : Schémas des deux principaux types de prothèses chirurgicales.
 (A) prothèse mécanique; (B) prothèse biologique
 Reproduit avec permission de Lindman et al. (9) ©2016 Springer Nature

Le choix de la prothèse dépend de plusieurs facteurs dont l'âge du patient, son espérance de vie, sa préférence personnelle, ses comorbidités et la présence d'une indication ou contre-indication à la prise d'anticoagulant (warfarine) (256). La bioprothèse a une durabilité limitée, autour de 10-15 ans, donc la pose d'une bioprothèse chez les jeunes patients expose à un risque plus élevé de dégénérescence parfois précoce et de réintervention. Au contraire, la prothèse mécanique a une très bonne durabilité mais elle nécessite la prise d'anticoagulant à vie, ce qui augmente le risque de saignements, surtout chez les personnes âgées, et diminue la qualité de vie. Généralement, la valve aortique mécanique est préférée chez les patients plus jeunes ou avec une longue espérance de vie, les patients qui sont déjà sous anticoagulation ou avec un risque de thrombose élevé et les patients avec des facteurs de risque de dégénérescence accélérée des bioprothèses (ex : le jeune âge, l'insuffisance rénale, l'hyperparathyroïdie). De son côté, la bioprothèse est préférée chez les patients plus âgés ou avec une faible espérance de vie, les patients avec une contre-indication ou avec un style de vie incompatible avec la prise d'anticoagulants, les patients qui choisissent d'avoir une bioprothèse en toute connaissance de cause après avoir été informés des avantages et des risques, et les femmes en âge de procréer (256).

L'âge est ainsi l'un des principaux facteurs à considérer, surtout chez les patients avec BAV qui se présentent en chirurgie généralement à un plus jeune âge que les patients avec TAV (5). Cependant, dans les dernières années, l'importance et le poids accordés à l'âge ont été réduits. Actuellement, les recommandations indiquent qu'il est raisonnable de poser une valve mécanique chez les patients âgés de moins de 50 ans et sans contre-indication à la prise d'anticoagulants. Pour les patients âgés entre

50 et 70 ans, les deux types de prothèses peuvent être considérés et le choix de la prothèse peut être individualisé, après discussion avec le patient et considération de ses préférences, de ses caractéristiques cliniques et de ses comorbidités (145).

En ce qui concerne les implications chirurgicales d'une BAV, les taux de complications et de mortalité post-opératoire ou à 30 jours ne sont pas différents de ceux des patients avec TAV. Le devenir des patients avec BAV est également satisfaisant à long terme et comparable aux patients avec TAV (257). Cependant, malgré de bons résultats, les patients avec BAV étant généralement plus jeunes que les patients avec TAV au moment de la chirurgie, cela implique qu'ils sont potentiellement exposés à des risques de complication post-chirurgicale telles que l'endocardite infectieuse ou la dégénérescence d'une bioprothèse pendant une plus longue période de temps. Les patients avec BAV peuvent également être plus inquiets par rapport à leur qualité de vie et par rapport à la possibilité de fonder une famille (la grossesse pour les femmes). Actuellement, il n'y a pas de distinction entre les patients avec BAV et ceux avec TAV vis-à-vis des recommandations chirurgicales, et il n'est pas clair s'il devrait y avoir des recommandations spécifiques en fonction de la morphologie valvulaire. Un autre élément inconnu actuellement pour la chirurgie et son *timing* est l'impact potentiel du sous-type de BAV, de ses différentes variantes et des différents degrés de fusion des feuillets (257).

3.7.2. Remplacement valvulaire aortique par voie percutanée

Le premier remplacement valvulaire aortique par voie percutanée (TAVI) a été fait en France, à Rouen en 2002, et fait intéressant, chez un homme avec une BAV (258). Le TAVI est la 2^e option existant pour remplacer la valve aortique. Elle s'applique surtout dans le contexte de la SA et consiste en l'implantation d'une bioprothèse à la place de la valve aortique sténosée par voie percutanée à l'aide d'un cathéter. Elle ne nécessite pas de sternotomie et est donc moins invasive et traumatique pour le patient. Lors de la procédure, effectuée sous anesthésie générale ou sous sédation et par une équipe multidisciplinaire composée notamment de chirurgiens cardiaques, de cardiologues interventionnels et d'échographistes, un ballonnet monté sur un cathéter est tout d'abord introduit via une voie artérielle et déployé au niveau de la valve aortique sténosée pour préparer la zone où la bioprothèse percutanée sera posée. Cela permet de favoriser le déploiement optimal de la bioprothèse percutanée en écrasant les feuillets de la valve aortique native malade contre la paroi aortique (pré-dilatation). La bioprothèse percutanée est ensuite montée sur le cathéter et amenée jusqu'au cœur via la même voie artérielle. Une fois dans le cœur, elle est positionnée correctement au niveau de l'anneau aortique grâce à un guidage échocardiographique ou fluoroscopique, puis elle est déployée.

Il y a principalement deux types de bioprothèses percutanées, les bioprothèses auto-expansibles (*self-expandable*) et les bioprothèses expansibles sur ballon (*balloon-expandable*) (**Figure 3-24**).

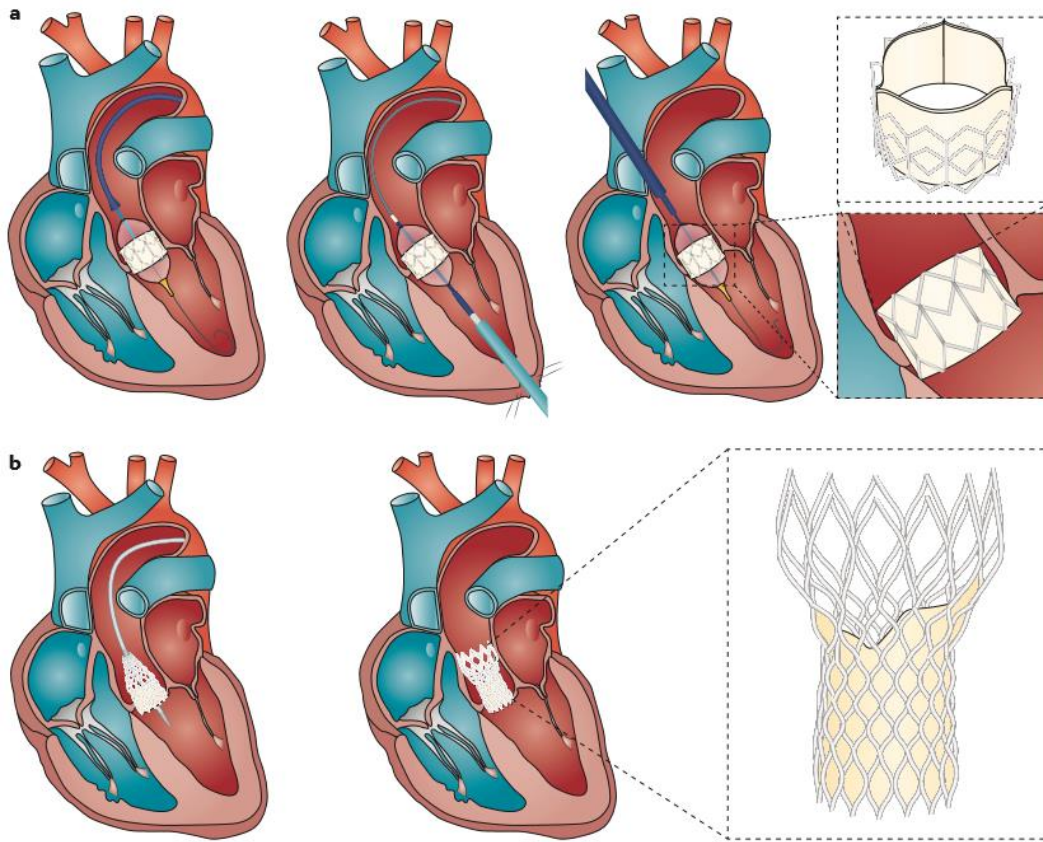


Figure 3-24 : Les deux types de bioprothèses implantables lors d'un TAVI.
(A) bioprothèse expansible sur ballon; (B) bioprothèse auto-expansible
Reproduit avec permission de Lindman et al. (9) ©2016 Springer Nature

Le déploiement des bioprothèses auto-expansibles se fait « automatiquement » lorsque la bioprothèse est relarguée par le cathéter. Ces bioprothèses sont en *Nitinol*, un alliage qui a la propriété de mémoire de forme, et peuvent donc reprendre leur forme initiale lorsqu'elles sont relarguées *in vivo*. Les bioprothèses expansibles sur ballon sont quant à elles déployées à l'aide d'un ballonnet qui est gonflé au niveau du site d'implantation et sous stimulation rapide du ventricule (*rapid pacing*). Cette stimulation rapide permet de diminuer le débit cardiaque et d'optimiser le placement et l'implantation de la bioprothèse. Les bioprothèses expansibles sur ballon peuvent ensuite nécessiter une post-dilatation après déploiement pour s'assurer que la bioprothèse est bien ancrée, pour corriger un déploiement sous-optimal ou pour corriger une fuite aortique péri-valvulaire.

Différentes voies d'accès permettent d'amener la bioprothèse percutanée au site d'implantation : la voie transfémorale, transapicale, transaortique, sous-clavière, transcarotidienne ou même transcavale (**Figure 3-25**). La voie transfémorale est généralement privilégiée lorsqu'elle est possible. Les autres voies d'accès sont considérées comme des voies alternatives. La voie transapicale était auparavant une voie largement utilisée lorsque la voie transfémorale n'était pas accessible. Elle est cependant moins utilisée depuis que des études ont montré qu'elle était associée à des risques de complications et de mortalité plus élevés (259-262).

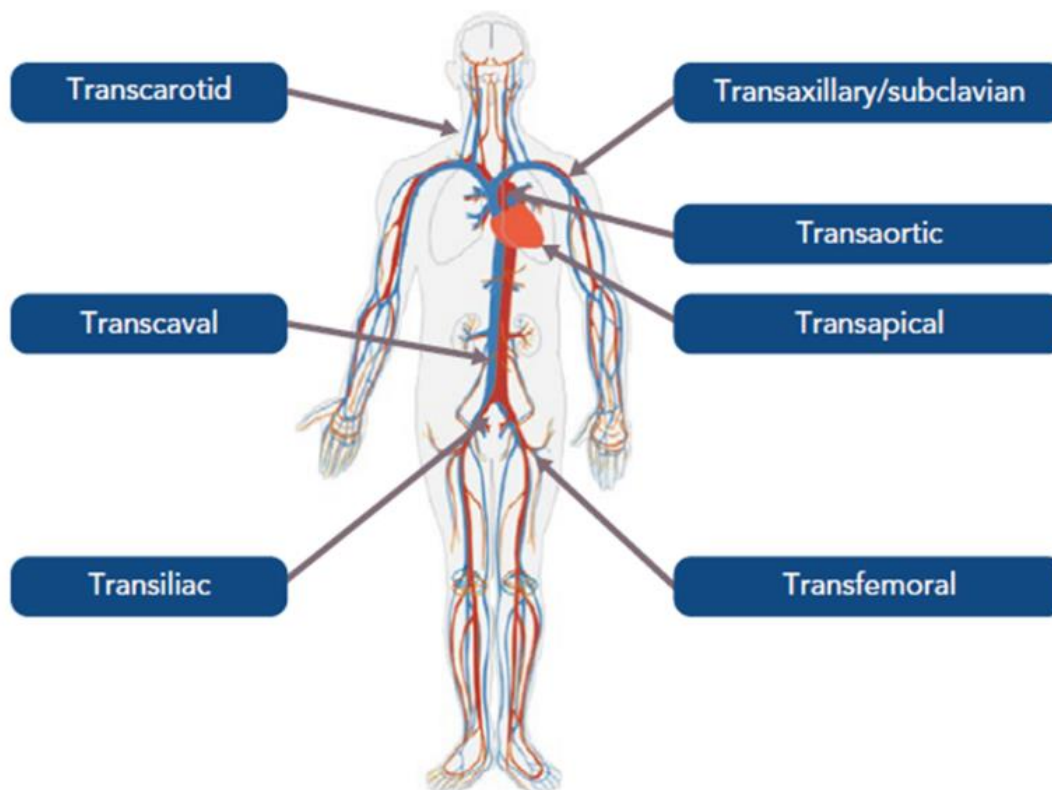


Figure 3-25 : Voies d'accès possibles pour le TAVI.
Reproduit avec permission de Coughlan et al. (263) (licence CC BY-NC 4.0)

Initialement, le TAVI était une alternative pour les patients jugés inopérables ou à très haut risque chirurgical. Les premières études ont montré qu'il était effectivement supérieur au traitement médical et non-inférieur à un RVA conventionnel (264, 265). Cette procédure s'est depuis développée, améliorée et est maintenant bien ancrée dans la pratique clinique et le traitement de la SA. D'autres études, notamment les essais cliniques randomisés *PARTNER 2*, *PARTNER 3*, *SURTAVI* et *Evolut Low Risk*, ont par la suite montré que le TAVI performait aussi bien que le RVA conventionnel dans les groupes de patients à moins haut risque chirurgical et l'indication du TAVI a été approuvée et

étendue par la FDA (*Food and Drug Administration*) au traitement des patients avec SA sévère à risque intermédiaire et à faible risque chirurgical (266-269).

Par contre, il est important de savoir que les patients avec BAV étaient systématiquement exclus des essais cliniques randomisés évaluant la performance du TAVI et que la BAV est considérée comme une contre-indication relative pour le TAVI. En effet, certaines considérations anatomiques de la BAV (anneau aortique large, excentricité de l'ouverture valvulaire, ellipticité de l'anneau aortique, calcification valvulaire importante et irrégulière, hauteur des artères coronaires) font que les patients avec BAV ont un risque augmenté d'IA péri-valvulaire et d'expansion incomplète de la bioprothèse (270, 271).

Cependant, malgré l'absence de patients avec BAV dans ces études randomisées, le TAVI a été fait chez des patients avec BAV et les résultats rapportés dans des séries de cas ou des registres indiquent que le TAVI est faisable avec des résultats acceptables et comparables à ceux des patients avec TAV à court terme (272-277). Ainsi, en 2014, une étude de *Mylotte et al.* a montré chez 139 patients avec BAV que le TAVI avec des bioprothèses auto-expansibles ou expansibles sur ballon de 1^{re} génération était faisable (274). Les patients de cette étude étaient âgés en moyenne de 78 ans, 56% des hommes et à risque chirurgical intermédiaire. Ils présentaient une SA chez 65.5%, une IA chez 0.7% et une maladie mixte chez 33.8%. La mortalité procédurale était de 3.6% et à 1 an de 17.5%. Cependant, malgré une bonne faisabilité de la technique chez les BAV, une forte incidence d'IA péri-valvulaire était observée (28% avec une IA \geq grade 2), de même qu'une forte incidence d'implantation de pacemaker (23%).

Dans une étude de registre de *Makkar et al.*, les patients avec BAV et TAV ont été comparés en terme d'événements suite à un TAVI avec une bioprothèse expansible sur ballon (272). Les patients ont été appariés à l'aide d'un score de propension pour former 2691 paires de patients avec BAV et TAV. Ils étaient âgés de 74 ans et 39% des femmes. Il n'y avait pas de différence en terme de mortalité à 30 jours ou à 1 an entre les patients avec BAV ou TAV, mais les patients avec BAV présentaient plus d'accidents vasculaires cérébraux à 30 jours et avaient un risque plus élevé de complications procédurales requérant une conversion vers un RVA comparativement aux patients avec TAV. Les résultats étaient comparables à 30 jours et à 1 an concernant la présence d'IA modérée-sévère entre les patients avec BAV et ceux avec TAV.

Elbadawi et al. ont montré que l'utilisation du TAVI était en constante augmentation chez les patients avec BAV et SA. Après un appariement en fonction d'un score de propension, 975 paires de patients avec BAV, âgés d'environ 65 ans et ayant subi un RVA ou un TAVI, ont été comparées, et l'étude a

révélé un taux de mortalité intra-hospitalière similaire de 3.1% pour les deux groupes de patients (RVA vs. TAVI) (276). Comparativement aux patients subissant un RVA, les patients subissant un TAVI présentaient moins d'infarctus aigu du myocarde, de saignements post-opératoires, de complications vasculaires, de placement dans des maisons de soins et avaient une durée de séjour hospitalier moins longue. Par contre, les patients présentaient plus souvent des blocs complets du cœur et avaient plus souvent des implantations de pacemaker. Enfin, les patients avec BAV et ayant reçu un TAVI présentaient un taux de mortalité intra-hospitalière similaire aux patients avec TAV ayant subi un TAVI.

Halim et al. ont pour leur part montré dans une étude de registre dans laquelle 5412 patients avec BAV (3.2% des patients de l'étude) ont subi un TAVI, que l'utilisation de bioprothèses de dernière génération était associée à un taux plus élevé de réussite et à un taux moins élevé d'IA \geq grade 2 que si des bioprothèses de génération plus ancienne étaient utilisées. Bien qu'ayant un taux de réussite élevé (96%), les patients avec BAV avaient tout de même tendance à avoir un taux de réussite inférieur à celui des patients avec TAV et ils avaient aussi plus d'IA modérée-sévère (2.7%), même si ce taux est beaucoup plus faible que ceux rapportés dans les premières études. Le risque de mortalité ajusté à 1 an était par contre plus faible que celui des patients avec TAV et il n'y avait pas de différence en terme de risque d'accident vasculaire cérébral à 1 an entre les deux groupes de patients.

Dans une étude récente chez des patients avec BAV, *Yoon et al.* ont étudié une jeune population à bas risque de patients avec BAV (278). Ils ont évalué les événements des patients avec BAV suite à un TAVI avec des dispositifs de nouvelle génération. Ainsi, chez 1034 patients avec BAV, âgés d'environ 75 ans et avec un score de STS de 3.7%, ils ont rapporté des taux de mortalité à 30 jours, à 1 an et à 2 ans de 2%, 6.7% et 12.5 % respectivement. Les patients avaient en majorité des bioprothèses *Sapien 3* (n=740), puis des bioprothèses *Evolut R/Pro* (n=188) et enfin 106 patients avaient d'autres modèles de bioprothèse. Les auteurs ont également identifié dans cette étude que les principaux prédicteurs de mortalité de toute cause à 2 ans chez ces patients avec BAV étaient la présence d'un raphé calcifié et la présence de calcification excessive sur les feuillets valvulaires.

Enfin, une étude a récemment comparé l'effet du type de bioprothèse percutanée, c'est-à-dire, expansible sur ballon vs. auto-expansible chez les patients avec BAV et SA (275). Cette étude menée par *Mangieri et al.* est une étude de registre où 353 patients avec BAV ont reçu un TAVI avec des bioprothèses auto-expansibles (*Evolut R/Pro*, 31%) ou expansibles sur ballon (*Sapien 3*, 69%) de nouvelle génération. Les patients étaient âgés de 78 ans et avaient un score de STS de 4%. Cette étude rapporte un taux de succès similaire entre les deux types de bioprothèse (86-87%). À 1 an, la mortalité

de toute cause et la mortalité cardiovasculaire étaient similaires entre les deux groupes, que ce soit avant ou après appariement pour un score de propension. Il y avait également le même taux d'IA modérée-sévère même s'il était possible d'observer une petite tendance à la hausse pour les bioprothèses auto-expansibles (10.5 vs. 4.2%), une tendance qui devenait significative après appariement pour un score de propension (9.3 vs. 0%). Par contre, le gradient transvalvulaire moyen était un peu plus élevé à 1 an chez les patients ayant reçu une bioprothèse expansible sur ballon comparativement à ceux ayant reçu une bioprothèse auto-expansible (11.3 vs. 9.6 mm Hg). Enfin, il était également possible d'observer une utilisation plus importante de pré-dilatation (59 vs. 37%) et de post-dilatation (46 vs. 15%) chez les patients avec une bioprothèse auto-expansible.

Le TAVI n'est généralement pas privilégié chez les patients avec BAV car ils sont généralement plus jeunes et la durabilité des bioprothèses percutanées chez cette population n'est pas encore bien connue. En effet, ces prothèses percutanées sont des valves exclusivement biologiques et donc susceptibles de dégénérer dans le temps à court et moyen terme. Par ailleurs, contrairement aux prothèses chirurgicales qui sont montées sur des armatures fixes, les prothèses percutanées peuvent subir des altérations potentielles lors de leur compression dans le cathéter, ce qui peut endommager les feuillets valvulaires et donc réduire leur durabilité. La problématique de la durabilité des bioprothèses est importante pour les jeunes patients comme les patients avec BAV, mais elle l'est d'autant plus que la procédure du TAVI s'étend de plus en plus à des populations à plus faible risque, avec un âge de moins en moins avancé et une bonne espérance de vie. Par ailleurs, le TAVI n'est pas une option systématique chez les patients avec BAV car ces derniers ont souvent une aortopathie concomitante qui ne pourrait pas être traitée de manière percutanée. Enfin, bien que des cas de patients avec IA ont également été décrits dans la littérature, le TAVI n'est pas indiqué chez ces patients étant donné que l'IA peut coexister avec une dilatation significative de la racine aortique (surtout chez les patients avec BAV) qui ne pourrait pas être adressée par le TAVI ou que la bioprothèse pourrait ne pas s'ancrer correctement à la valve aortique native car cette dernière est indemne de calcification, et risque donc une embolisation (148).

3.7.3. Choix entre le remplacement valvulaire aortique chirurgical et le remplacement valvulaire aortique par voie percutanée

Depuis l'avènement du TAVI et depuis que son utilisation a été approuvée et étendue aux patients avec des risques chirurgicaux plus faibles, la question du type de remplacement valvulaire, c'est-à-dire par voie chirurgicale ou par voie percutanée, peut se poser. Les dernières mises à jour des recommandations en 2017 indiquent que le RVA chirurgical demeure une indication de classe I pour les patients avec une SA symptomatique et avec un risque chirurgical faible ou intermédiaire. Par

contre, le TAVI peut être considéré chez les patients avec un risque intermédiaire, en tant qu'indication de classe IIa. Chez les patients avec un risque chirurgical élevé, une recommandation de classe I indique que les deux options peuvent être utilisées tandis que chez les patients inopérables ou avec un risque prohibitif, le TAVI est recommandé (**Figure 3-26**) (145).

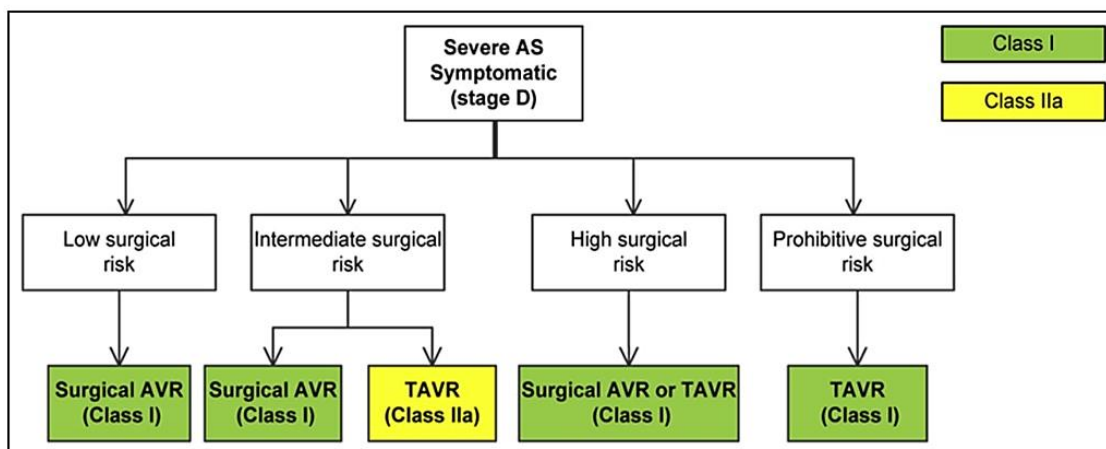


Figure 3-26 : Recommandations pour le type de remplacement valvulaire aortique en fonction du risque chirurgical des patients.

AS, sténose aortique; AVR, remplacement valvulaire aortique; TAVR, remplacement valvulaire aortique par voie percutanée.

Adapté de Nishimura et al. (145)

3.7.4. Réparation de la valve aortique

La réparation ou plastie de la valve aortique est une alternative possible au RVA chez les patients avec une IA et qui ne présentent pas d'épaississements ou de calcifications importantes de leurs feuillets valvulaires. Cette technique permet de conserver le tissu valvulaire natif tout en rétablissant la coaptation des feuillets valvulaires. Des études ont montré de bons résultats à court et moyen terme, aussi bien chez les patients avec TAV que BAV, et il s'agit donc d'une alternative à considérer chez les patients avec BAV et IA (279-283).

Dans l'étude récente de *Prinzing et al.* qui a comparé le devenir de patients avec BAV et TAV ayant subi une réparation de la valve aortique, les auteurs ont montré que les résultats étaient semblables entre les deux groupes de patients et que le taux de ré-opération était aussi similaire (282). L'étude a montré que chez les patients avec BAV dont 80% présentaient une IA modérée-sévère initialement, 93% avaient une absence d'IA ou une IA légère à la sortie de l'hôpital, et 70% conservaient une absence d'IA ou une IA légère au suivi, pendant un suivi moyen de 4.4 ans. Le principal facteur associé avec la défaillance de la réparation valvulaire dans cette étude est la complexité de la technique utilisée.

Dans une autre étude conduite chez 1024 patients avec BAV, *Schneider et al.* ont également montré une bonne durabilité de la réparation valvulaire et une bonne survie des patients (283). Les patients de l'étude étaient principalement des hommes, âgés d'environ 47 ans en moyenne, et avaient un suivi moyen d'environ 5 ans. La survie était de 82% et l'incidence cumulative de ré-opération était de 31% à 15 ans. La survenue plus importante de ré-opérations et de dysfonctions valvulaires suite à la réparation de la valve aortique était principalement due à la présence de calcification sur les feuillets valvulaires et à l'utilisation d'un patch péricardique lors de la réparation (283).

3.7.5. Remplacement de l'aorte ascendante

Les patients qui présentent une dilatation de l'aorte ascendante atteignant un seuil chirurgical peuvent subir différents types d'intervention. Lorsque l'aorte ascendante est dilatée mais que la valve aortique est fonctionnelle et ne nécessite pas d'intervention, les patients peuvent avoir un remplacement de l'aorte ascendante isolée avec résection de la portion dilatée de l'aorte et remplacement par un greffon aortique en *Dacron*. Lorsque la racine aortique est significativement dilatée mais que la valve aortique est toujours fonctionnelle, le chirurgien peut procéder à un remplacement de la racine aortique et de l'aorte ascendante avec conservation de la valve aortique. Cette procédure porte le nom de procédure de Tirone David ou *valve-sparing* et consiste à remplacer la partie dilatée de la racine aortique puis à reconstruire la racine aortique tout en conservant la valve aortique native (**Figure 3-27, A**). Enfin, les patients qui présentent à la fois une indication pour un RVA et pour un remplacement de la racine aortique (étendu ou non à l'aorte ascendante) peuvent recevoir une procédure de Bentall. Cette procédure consiste à poser chez le patient un tube en *Dacron* dans lequel se trouve une prothèse valvulaire aortique pour remplacer à la fois la valve aortique et l'aorte (**Figure 3-27, B**) (60).

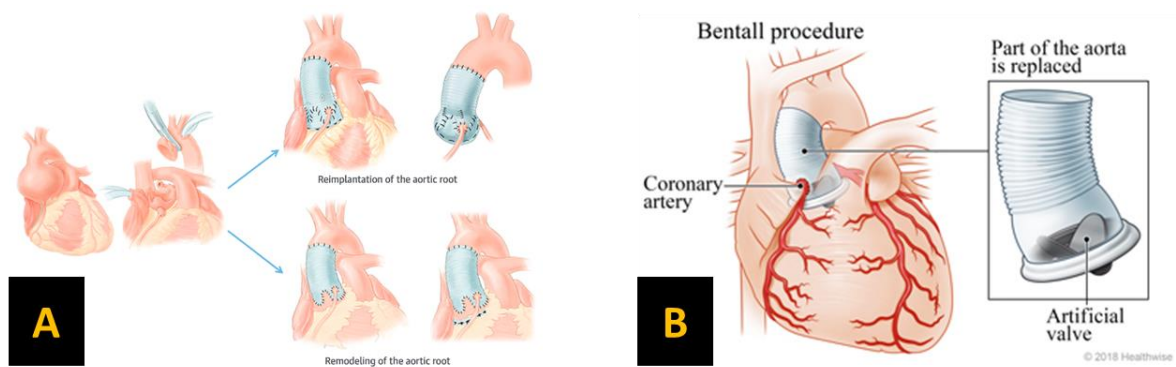


Figure 3-27 : Techniques chirurgicales de remplacement de l'aorte.
 (A) Procédure de Tirone David ou *valve-sparing*; (B) Procédure de Bentall.
 Adapté de David et al. (284) et de

<https://myhealth.alberta.ca/Health/aftercareinformation/pages/conditions.aspx?hwid=ace3153>

3.7.6. La procédure de Ross

La procédure de Ross est une technique chirurgicale décrite pour la 1^{re} fois par Donald Ross, en 1967. Elle consiste à remplacer la valve aortique malade par la propre valve pulmonaire du patient (autogreffe) et à mettre à l'ancien emplacement de la valve pulmonaire, qui est maintenant en position aortique, une valve cadavérique (homogreffe) ou une bioprothèse (**Figure 3-28**) (285).

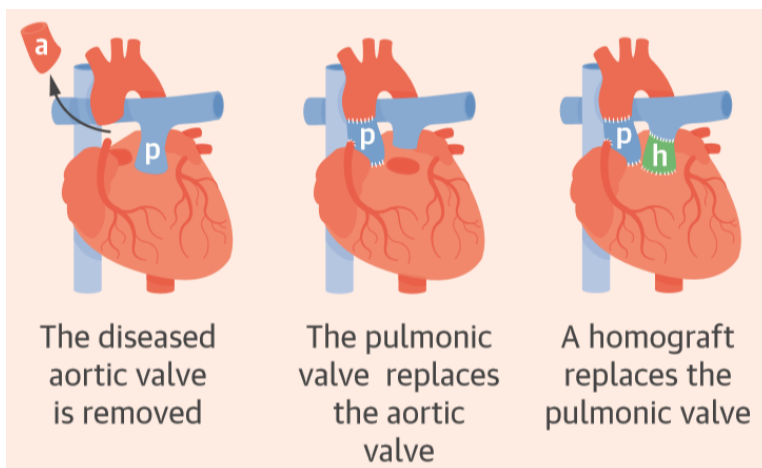


Figure 3-28 : Schémas illustrant les principales étapes de la procédure de Ross.

*a, valve aortique; p, valve pulmonaire; h, homogreffe
Reproduit avec permission de Mazine et al. (285)*

Cette chirurgie est généralement faite chez des patients présentant une SA sévère et souvent chez des patients avec BAV. Elle présente comme avantages de ne pas nécessiter la prise d'anticoagulants à vie comme pour les prothèses mécaniques, de permettre aux patients d'avoir une bonne qualité de vie, d'avoir une valve avec une bonne fonction hémodynamique et d'être une bonne alternative pour les femmes qui souhaitent avoir des enfants et pour les patients pédiatriques, adolescents ou jeunes adultes nécessitant un RVA, car l'autogreffe peut croître avec eux. Elle présente cependant l'inconvénient d'être une chirurgie complexe, où deux valves sont remplacées en même temps, donc présente un risque de défaillance future des deux valves. Cette chirurgie doit donc être faite par une équipe chirurgicale expérimentée, dans un centre de haut volume et chez des patients préalablement bien sélectionnés (60, 285).

Le devenir des patients ayant eu une procédure de Ross est relativement bon. Dans une cohorte de 310 patients de Québec, âgés en moyenne de 41 ans, avec 60% d'hommes, 73% de BAV et 73% des patients référés pour cause de SA sévère, les auteurs rapportent une mortalité à 30 jours de 1.3%. Le taux de réintervention liée à la procédure de Ross était de 7% à 10 ans et 30% à 20 ans. La survie à long terme était respectivement de 94% et 84% à 10 ans et à 20 ans. Les résultats à long terme de la

procédure de Ross dans cette cohorte étaient donc très bons même si une comparaison avec un groupe de la population générale apparié pour l'âge et le sexe indiquait que la survie était significativement réduite chez les patients ayant subi une procédure de Ross (286). D'autres cohortes rapportent également de bons résultats à long terme de cette chirurgie avec des taux de survie allant de 87 à 97% à 15 ans et une absence de réintervention chez 75 à 94% des patients à 15 ans (**Tableau 3-6**) (285).

Tableau 3-6 : Événements à long terme chez des patients ayant subi une procédure de Ross.
Reproduit avec permission de Mazine et al. (285)

First Author (Year) (Ref. #)	Design	Patients, n	Mean Age, yrs	BAV, %	Pure AI/ Mixed AS-AI, %/%	Mean Follow-Up, yrs	Operative Mortality, %	10-yr Survival, %	15-yr Survival, %	20-yr Survival, %	10-yr Freedom From Reintervention, %*	15-yr Freedom From Reintervention, %*	20-yr Freedom From Reintervention, %*
El-Hamamsy et al. (2010) (9)	RCT	108	38	49	45/27	10.2	0.9	97	95†	—	95	94	—
David et al. (2014) (29)	Single-center	212	34	72	36/13	13.8‡	0.4	98	94	94‡	AG 97 HG 98	AG 93 HG 96	AG 82 HG 93
Da Costa et al. (2014) (101)	Single-center	414	31	50	39/31	8.2	2.7	92	89†	—	90	81	—
Andreas et al. (2014) (100)	Single-center	246	29	75	40/31	10.0‡	1.6	95	91†	—	88	81	—
Skillington et al. (2015) (33)	Single-center	322	39	92	32/22	9.8	0.3	98	97	97†	94	93	—
Mastrobuoni et al. (2016) (31)	Single-center	306	42	59	31/0	10.6‡	2.3	97	88	—	—	75	—
Sievers et al. (2016) (32)	Multicenter (prospective)	1,779	45	65	22/52	8.3	1.1	96	90†	—	91	83	—
Martin et al. (2017) (30)	Single-center	310	41	73	19/7	15.1‡	1.3	94	92	84	93	86	70
Sievers et al. (2018) (128)	Single-center	630	45	78	24/—	12.5‡	0.3	95	87	73†	AG 96 HG 97	AG 94 HG 94	AG 90 HG 91

AG, autogreffe; AI, insuffisance aortique; AS, sténose aortique; BAV, valve aortique bicuspidie; HG, homogreffe; RCT, essai clinique randomisé contrôlé

Chapitre 4. Évolution des patients avec bicuspidie valvulaire aortique

4.1. Progression des atteintes valvulaires et répercussions sur le ventricule gauche

La progression des atteintes valvulaires sont difficilement prédictibles quel que soit la morphologie de la valve (BAV ou TAV). Chez les patients avec BAV, les études portant sur la progression des atteintes valvulaires (SA, IA ou MAVD) sont peu nombreuses et les résultats sont inconsistants. La plupart des études sur les atteintes valvulaires se concentrent sur la SA.

4.1.1. Sténose aortique

Les patients avec une BAV vont généralement nécessiter un RVA beaucoup plus précocement que les patients avec une TAV (60, 89, 287). En effet, dans l'étude de *Michelena et al.*, les patients avec une BAV recevaient un RVA à un âge moyen de 40 ± 20 ans alors que les patients avec une TAV recevaient à un âge moyen de 67 ± 16 ans (143). Le développement de la fibrose valvulaire et de la calcification valvulaire se fait également plus précocement chez les patients avec BAV puisque les premières calcifications apparaissent dès l'âge de la quarantaine (126). Par contre, la progression hémodynamique de la SA est variable et difficilement prédictible chez les patients, qu'ils aient une BAV ou une TAV. Plusieurs facteurs de risque ont été associés avec la progression de la SA, mais les études mélangeaient à la fois les patients avec TAV et BAV, sans analyse stratifiée pour la BAV. Il est donc difficile d'étendre les conclusions aux patients avec BAV qui constituent généralement une plus faible proportion des patients étudiés. Il est même possible que les facteurs de progression soient différents entre les patients avec TAV et BAV. Les principaux facteurs ayant été identifiés jusqu'à présent comme prédicteurs d'une progression plus rapide de la SA sont : l'âge, la sévérité de base de la SA, l'hypertension artérielle, le syndrome métabolique, le diabète, l'insuffisance rénale, le ratio apoB/apoA1, le taux plasmatique de Lp(a) et de phospholipides, la densité osseuse et la prise d'anticoagulants (91, 106, 108, 109, 122, 288-290). Il serait important de valider si les facteurs de progression de la SA sont les mêmes entre les patients avec BAV et TAV, et si les facteurs identifiés dans les précédentes études s'appliquent aussi aux patients avec BAV.

La rapidité de progression hémodynamique de la SA est variable selon les études, mais une sévérité de base élevée se traduit par une SA qui progresse rapidement (289). Dans l'essai clinique randomisé contrôlé *SALTIRE*, une étude évaluant l'effet de la statine (l'atorvastatin) sur la progression de la SA chez des patients présentant initialement une SA modérée à sévère (V_{\max} en moyenne de 3.43 ± 0.64

m/s), les patients avaient une progression de la SA autour de 0.20 ± 0.20 m/s/année. Les patients étaient âgés de 68 ans en moyenne et suivis pendant un temps médian d'environ 2 ans, mais il y avait seulement 4% de patients avec une BAV et aucune analyse n'avait été faite en fonction de la morphologie valvulaire (291).

Dans l'étude *SEAS* (*Clinical Trials* #NCT00092677), un autre essai clinique randomisé contrôlé évaluant l'effet de la combinaison d'une statine (le simvastatin) et de l'ezetimibe sur la progression de la SA, les patients étaient aussi âgés en moyenne de 68 ans et suivis pendant une durée médiane de 4.4 ans. Au dernier suivi de l'étude qui comptait initialement des patients avec une SA légère à modérée (V_{\max} d'environ 3.1 m/s et GM d'environ 23 mm Hg), la SA a progressé d'environ 0.62 m/s pour la V_{\max} (autour de 0.14 m/s/année) et d'environ 12 mm Hg pour le GM (autour de 2.7 mm Hg/année). La proportion de BAV dans cette étude était également faible, autour de 6%, et aucune sous-analyse n'a été faite dans ce sous-groupe de patients (292).

Dans l'étude *ASTRONOMER* (*Clinical Trials* #NCT00800800), un autre essai clinique randomisé contrôlé où la statine (le rosuvastatin) était évaluée, le GM a augmenté d'environ 10 mm Hg en moyenne après un suivi médian de 3.5 ans chez des patients qui présentaient au préalable une SA modérée (GM initial autour de 23 mm Hg). La progression annualisée du GM était d'environ 3.9 mm Hg (290). Dans cette étude où la moyenne d'âge était de 58 ans et où près de la moitié des patients avait une BAV, les analyses n'avaient pas montré de différences entre la progression de la SA chez les patients avec BAV et ceux avec TAV (290).

Au contraire, une étude sud-coréenne avait suggéré une progression plus rapide de la SA chez les patients avec BAV comparativement aux patients avec TAV (0.23 ± 0.35 vs. 0.11 ± 0.20 m/s/année) et que la BAV était un prédicteur de progression plus rapide de la SA. Cependant, la proportion de SA modérée et sévère était plus importante chez les patients avec BAV (289).

Dans l'étude de *Nguyen et al.* qui s'est intéressée à la progression hémodynamique et anatomique de la SA chez des patients avec SA légère à modérée (GM initial de 22 ± 11 mm Hg), les auteurs ont rapporté des progressions similaires entre BAV et TAV (293). Le temps de suivi moyen de cette étude était d'environ 3 ans et on comptait 125 patients avec TAV (84%) et 24 patients avec BAV (16%). La progression moyenne annualisée du GM était de 3 mm Hg/année dans les deux groupes de patients. Après ajustement pour l'âge, le sexe et la morphologie de la valve, la sévérité de base de la SA était un prédicteur de la progression hémodynamique mais pas la morphologie valvulaire. Dans cette étude, il n'y avait pas non plus de différence dans la progression de la calcification valvulaire entre les patients avec BAV et avec TAV. La médiane de progression annualisée de la calcification valvulaire

était de 135 UA/année chez les TAV et 201 UA/année chez les BAV. Dans cette étude, la BAV n'était associée ni avec la progression hémodynamique de la SA, ni avec la progression anatomique de la SA (293).

Il existe peu de littérature sur la progression hémodynamique de la SA entre les patients avec BAV et les patients avec TAV, et celle qui existe rapporte des études inconsistantes. Les études de progression de la calcification valvulaire sont encore plus éparpillées, surtout chez les patients avec BAV. Les seuils de calcification valvulaire correspondant à une SA sévère ont d'ailleurs été déterminés dans des cohortes de patients principalement avec TAV et n'ont pas été validés chez les patients avec BAV (25, 221).

4.1.2. Insuffisance aortique et maladie valvulaire aortique mixte

Les études portant sur la progression de l'IA et de la MAVD sont peu nombreuses. Ce sont des maladies qui progressent avec le temps, mais la rapidité et les facteurs de progression de ces dysfonctions ne sont pas bien définis. Ceci s'explique par l'absence de grandes études longitudinales avec des suivis échocardiographiques permettant de les évaluer et de les quantifier dans le temps.

Pour l'IA, des études récentes provenant de la *Mayo Clinic* ont apporté quelques éléments de réponse quant à sa progression. Dans une cohorte de 1077 patients âgés de 66 ans en moyenne, *Yang et al.* ont étudié la progression d'IA \leq modérée (18% IA légère, 43% légère à modérée et 39% modérée) à des IA \geq modérée à sévère. Comparativement à des patients avec une IA légère, les patients qui avaient une IA modérée étaient souvent plus jeunes, plus souvent des hommes, avaient plus souvent des BAV et avaient des racines aortiques et des VG plus larges (294). Plus la sévérité de base de l'IA était élevée, plus l'IA progressait rapidement vers une IA modérée à sévère. Après un suivi médian de 4.1 ans, 21% des patients avaient progressé vers une IA \geq modérée à sévère. Ces patients qui progressaient étaient aussi plus jeunes, plus souvent des hommes, avaient plus souvent des BAV, des racines aortiques et des VG plus larges, et une IA plus sévère de base. Ils avaient aussi un remodelage du VG, une détérioration de leur classe fonctionnelle NYHA (*New York Heart Association*) et une chirurgie valvulaire plus rapidement. Sur une période de 10 ans, le taux de progression vers une IA au moins modérée à sévère était globalement de 36% dans la cohorte entière, et de 12%, 30% et 53% respectivement chez les patients avec IA légère, IA légère à modérée et IA modérée. La progression annualisée moyenne sur les 3 ans précédant le diagnostic d'IA modérée à sévère était de 4.2 mm²/année pour l'aire effective de l'orifice régurgitant et 9.9 ml/année pour le volume régurgitant. Les facteurs prédisant la progression de l'IA étaient les dimensions de l'anneau aortique et de la jonction sino-tubulaire, ainsi que la sévérité de base de l'IA. La BAV n'était pas un facteur associé

avec une progression plus rapide de l'IA bien que dans cette étude les BAV étaient plus fréquentes dans les grades d'IA plus sévères. Enfin, un plus faible taux de survie était associé avec l'âge, la classe fonctionnelle NYHA, les comorbidités, la fréquence cardiaque et la FEVG (294).

Une étude du même groupe s'est intéressée spécifiquement à la progression de l'IA chez les patients avec BAV (295). L'étude comptait 157 patients avec BAV âgés de 48 ans en moyenne et 78% d'hommes. Après un suivi médian de 4.1 ans, il y avait 32% (50/157) des patients qui avaient progressé d'une IA légère-moderée à une IA modérée à sévère et sévère. Chez ces patients qui avaient progressé, le temps médian à la progression de l'IA était de 2.9 ans (25^e-75^e percentiles : 1.2-6.0 ans). Les prédicteurs d'une progression de l'IA vers une IA sévère étaient le sexe masculin, un sous-type de BAV autre qu'une BAV G-D (donc une BAV D-NC ou G-NC), et une dilatation de la racine aortique. Le taux de progression moyen chez les patients avec BAV, sur une durée de 3 ans avant le diagnostic de l'IA sévère, était de 9 ml/année (295). L'IA semble donc être une maladie qui progresse relativement lentement, mais avec une certaine proportion des patients qui progressent quand même rapidement vers un stade sévère (21% dans une population générale et 32% chez les patients avec BAV, après un suivi médian de 4.1 ans). Il faut donc surveiller les patients de manière régulière et rapprochée.

À propos de la MAVD, il s'agit d'une maladie dont on a encore que très peu de données. L'évaluation de sa sévérité est complexe et son évolution est également très variable (296). Généralement, une des lésions (SA ou IA) devient dominante et il s'agit souvent de la SA (154). Lorsque la SA est au moins modérée et que l'IA est légère dans la MAVD, la progression vers une MAVD sévère est généralement irréversiblement menée par la SA qui progresse en sévérité. Par contre, dans le cas où c'est l'IA qui est au moins modérée et que la SA est \leq légère, la progression de chacune des lésions (SA et IA) est moins claire. *Yang et al.* ont rapporté dans une petite cohorte de 49 patients (66 ans en moyenne, 67% d'hommes et 35% de BAV) que des patients avec une IA prédominante dans une MAVD pouvait régresser « grâce » à la progression de la SA. Bien que très rare, environ 3.7% des patients avec MAVD à prédominance d'IA au moins modérée peuvent progresser vers une MAVD où la SA devient significative et l'IA régresse. L'IA est donc une entité très dynamique comparativement à la SA qui semble irréversible notamment avec la calcification et la réduction de la mobilité des feuillets valvulaires (296).

Dans le contexte de la BAV, une étude de *Egbe et al.* a étudié les patients avec MAVD modérée à sévère et a rapporté la survenue d'événements chez eux (157). Cette étude où 138 patients avec BAV (n=126) ou valves aortiques unicuspidées (n=12) ont été suivis pendant une durée moyenne de 8.5 ans,

a rapporté 67% de RVA après un suivi moyen de 3.7 ans. Elle notait que 84%, 51% et 20% des patients restaient indemnes de RVA après 1, 5 et 10 ans de suivi. Enfin, deux facteurs ont été associés de manière indépendante avec le RVA : l'âge plus avancé et la présence d'une SA et/ou d'une IA sévère au diagnostic (157).

Une étude de *Zilberszac et al.* a aussi montré chez 71 patients avec MAVD et FEVG préservée ($\geq 55\%$) que 50 des patients avaient développé une indication pour un RVA durant un suivi prospectif médian de 8.9 ans (297). Dans cette étude où il y avait une moitié de BAV et une moitié de TAV avec des MAVD modérées définies par la présence d'une SA modérée et d'une IA modérée, le taux de patients sans RVA était respectivement de 82%, 42%, et 19% à 1, 3 et 6 ans de suivi. Les patients étaient relativement jeunes, avec une moyenne d'âge de 51 ans, mais 38% des patients ont nécessité un RVA à 2 ans et 67% à 4 ans. Il n'y a pas eu d'analyses faites spécifiquement en fonction de la morphologie valvulaire mais la V_{\max} était un prédicteur inverse de survie. Ces patients avec MAVD modérée nécessitent donc aussi un suivi rapproché, aussi bien clinique qu'échocardiographique (297).

Une étude de *Egbe et al.* a évalué le devenir à moyen terme et les prédicteurs d'événements adverses chez les patients avec MAVD. Par contre, les patients avec BAV étaient exclus de cette étude (156). Cette étude faite chez des MAVD modérées montrait qu'il y avait un taux élevé d'événements adverses (apparition de symptômes, RVA ou décès) et que le taux d'événements était comparable à celui des patients avec une SA sévère isolée. Il y avait 42% et 30% des patients, respectivement à 3 et 5 ans de suivi, qui n'avaient pas rencontré les critères d'événements adverses. La V_{\max} était encore une fois un prédicteur d'événements dans cette étude.

Ce même groupe de *Egbe et al.* a publié des résultats où les patients avec MAVD modérée (SA modérée et IA modérée) étaient comparés avec des patients avec SA sévère isolée ou IA sévère isolée (154). Dans leur cohorte de patients avec MAVD modérée, il y avait 73% d'hommes, 38% de patients avec BAV et l'âge moyen était de 63 ans. Avec un suivi moyen de 9.1 ans, 77% des patients ont eu des événements adverses définis par la présence d'une classe fonctionnelle NYHA III/IV (69%), d'un RVA (67%) ou d'un décès cardiovasculaire (4%). Les patients avec MAVD modérée avaient autant d'événements que les patients avec SA sévère isolée (à 5 ans, 71% vs. 68%) et plus d'événements que les patients avec SA modérée isolée ou IA modérée isolée. Les patients avaient préalablement été appariés pour l'âge et le sexe pour chacun des groupes comparatifs (MAVD modérée, IA modérée, SA modérée et SA sévère). Ces résultats suggèrent qu'une SA modérée et une IA modérée, composant une MAVD modérée, peuvent avoir un impact global comparable à celui d'une SA sévère. Dans les analyses multivariées, après ajustement pour l'âge, le sexe, la fibrillation atriale, l'hypertension, la

maladie coronarienne, la masse indexée du VG et la présence d'un ratio paroi/cavité >0.42 , la BAV n'était pas significativement associée avec la survenue d'événements (HR 1.63, IC 95% [0.74-2.08]) (154).

4.1.3. Dysfonction ventriculaire

Chez les patients avec BAV, le devenir et l'évolution de la fonction ventriculaire en fonction des valvulopathies développées ne sont pas bien connus. Les répercussions sur le VG et les dysfonctions du VG sont très peu étudiées chez les patients avec BAV, mais il y a une étude, celle de *Kong et al.* qui s'y sont attardées. Ils ont étudié la dysfonction sub-clinique du VG, tel qu'évaluée par la déformation longitudinale globale (GLS), et l'impact de cette dernière chez différents sous-groupes de patients avec BAV (298).

Ainsi, ils ont inclus dans leur cohorte internationale multicentrique de 513 patients avec BAV, et composée de 68% d'hommes et âgée en moyenne de 44 ans, des patients avec une FEVG préservée ($\geq 50\%$, avec une moyenne de FEVG égale à 66%). Ensuite, les patients avec BAV étaient divisés en cinq groupes : 1) BAV avec une fonction normale, 2) SA ou IA légère, 3) SA isolée \geq modérée, 4) IA isolée \geq modérée et 5) MAVD \geq modérée. Le GLS médian de la cohorte totale était de -17.5% . Les patients avec une BAV de fonction normale et les patients avec une SA ou IA légère avaient des GLS comparables (-19.1 vs. -18.6%). Comparativement à eux, les patients avec SA \geq modérée, IA \geq modérée ou MAVD \geq modérée avaient des GLS altérés, avec respectivement des valeurs à -16.8% , -16.8% et -15.7% . Les patients avec MAVD \geq modérée présentaient le GLS le plus bas, même s'ils avaient comme tous les autres patients une FEVG préservée (69% en moyenne).

Dans cette étude de *Kong et al.*, les auteurs ont aussi défini un seuil correspondant à la présence d'une dysfonction systolique du VG en soustrayant deux déviations standards à la valeur moyenne du GLS des patients avec une BAV de fonction normale (GLS = -19.2%). Ainsi, il a été déterminé que pour cette étude chez des patients avec BAV, un GLS supérieur à -13.6% correspondrait à une dysfonction du VG. Les auteurs ont alors montré que les patients avec une fonction valvulaire normale présentaient le plus souvent un GLS normal (97%) tandis que les patients avec une IA \geq modérée constituaient le sous-groupe de patients avec le plus souvent un GLS diminué (**Figure 4-1**) (298).

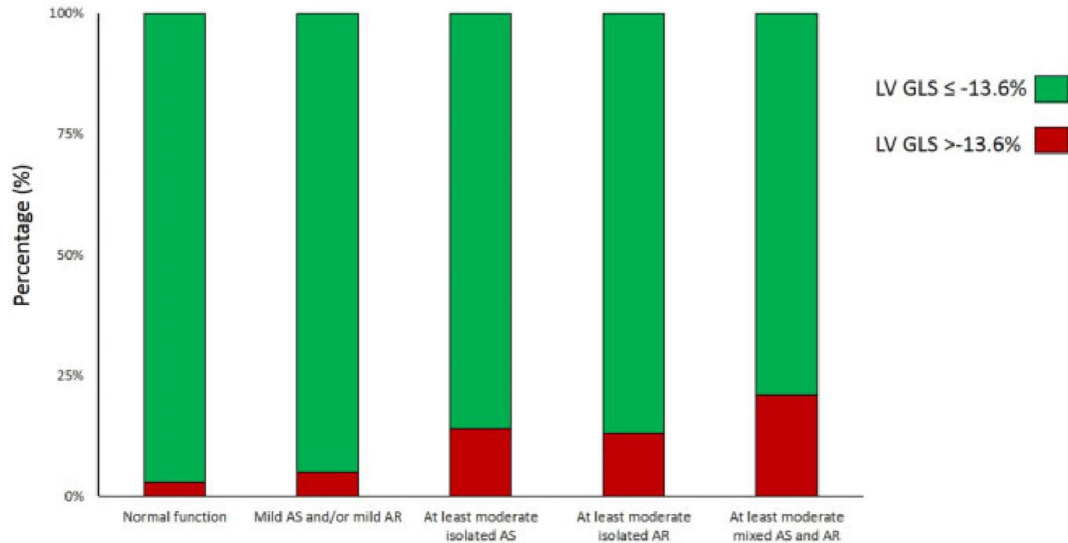


Figure 4-1 : Proportion de dysfonction du ventricule gauche, définie par une déformation longitudinale globale supérieure à -13.6%, chez des patients avec BAV et en fonction des valvulopathies développées.

Reproduit avec permission de Kong et al. (298) ©2019 Oxford University Press

Durant un suivi médian de 36 mois, les patients avec un GLS supérieur à -13.6% développaient plus souvent des événements (RVA ou décès) dans le temps, même après ajustement pour l'âge, l'hypertension, la dyslipidémie, le type de dysfonction valvulaire, la sévérité de la dysfonction valvulaire, le volume télédiastolique et la masse indexée du VG. Par ailleurs, le GLS était indépendamment associé avec un risque plus élevé de RVA ou de décès, et pour chaque diminution du GLS de 1%, il y avait une augmentation du risque de RVA ou de décès de 9% (HR 1.09, IC 95% [1.05–1.14]). Le GLS a donc une valeur pronostique chez les patients avec BAV (298).

L'impact de la fibrose myocardique sur le pronostic et la survie a été bien démontré dans des cohortes de patients majoritairement avec TAV et SA (299-302). Peu d'études ont été conduites chez des patients avec BAV. Une seule étude de petite envergure s'est intéressée à la fibrose myocardique chez les patients avec BAV (303). Il s'agit de l'étude de *Lluri et al.* qui a évalué la présence de fibrose myocardique focale à l'aide du rehaussement tardif à l'IRM dans une petite cohorte rétrospective de 29 patients avec BAV. Parmi ces 29 patients, 11 (38%) présentaient de la fibrose myocardique focale et avaient un GM plus élevé et plus d'hypertrophie du VG comparativement aux patients sans fibrose myocardique focale. Les patients avec de la fibrose myocardique ont eu un RVA au bout d'un an chez 55% d'entre eux contre 6% chez les patients sans fibrose myocardique. La fibrose myocardique semble donc aussi un marqueur de mauvais pronostic et d'événements chez les patients avec BAV (303). Cependant, des études avec des cohortes plus importantes de BAV sont nécessaires,

notamment pour valider et évaluer la fibrose myocardique dans d'autres contextes que la SA (IA ou MAVD), et aussi pour évaluer l'impact de la fibrose myocardique diffuse.

4.2. Pronostic et survie des patients avec bicuspidie valvulaire aortique

Les patients avec BAV ont généralement un bon pronostic. Les études montrent que les événements fatals sont rares, mais que les événements cardiovasculaires sont tout de même importants. En terme de survie, les patients avec BAV ont une survie comparable à celle de la population générale, mais ils sont plus à risque d'interventions cardiovasculaires au cours de leur vie (**Figure 4-2**) (143, 144, 149). Dans l'étude de *Michelena et al.*, 212 patients avec BAV sans dysfonction valvulaire significative et âgés en moyenne de 32 ans ont été suivis pendant une durée de 15 ans en moyenne (143). L'étude rapporte une survie de 90% des patients à 20 ans, un taux d'intervention sur la valve aortique de 24% à 20 ans (67% pour cause de SA et 15% pour cause d'IA) et un taux de chirurgie de l'aorte de 5% à 20 ans. Cette bonne survie peut s'expliquer par le jeune âge au diagnostic de la BAV, le faible risque associé aux interventions chirurgicales contemporaines et le faible taux de survenue de complications engageant le pronostic vital (149).

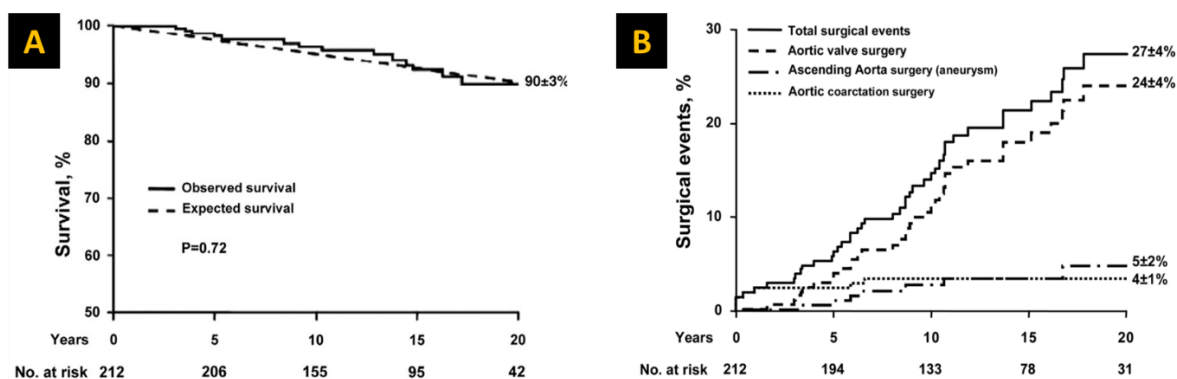


Figure 4-2 : Courbes de survie et d'incidence de chirurgies chez les patients avec BAV.

(A) Survie observée chez des patients avec BAV et sans maladie valvulaire significative (ligne pleine) comparativement à celle attendue dans la population générale matchée pour l'âge et le sexe (ligne pointillée); (B) Incidence des chirurgies durant le suivi des patients avec BAV
Reproduit avec la permission de *Michelena et al.* (143) ©2008 Wolters Kluwer Health, Inc.

Dans l'étude de *Tzemos et al.*, ce sont 642 patients avec BAV de tout type et de sévérité de dysfonction valvulaire variable, âgés en moyenne de 35 ans, qui ont été suivis pendant 9 ans en moyenne. La survie à 10 ans des patients de cette étude était de 96%. Il y a eu 4% de décès dont 3% de cause cardiaque (taux de mortalité cardiaque de 0.3% par patient-année) et 22% de chirurgie de la valve aortique ou de l'aorte. Les facteurs indépendamment associés avec la survenue d'événements (intervention sur la valve aortique ou l'aorte, décès cardiovasculaire, hospitalisation pour cause

d'insuffisance cardiaque et complications aortiques) étaient un âge >30 ans, la présence d'une SA modérée ou sévère et la présence d'une IA modérée ou sévère (144).

4.3. L'utilisation de biomarqueurs

De nombreuses études ont été conduites pour tenter d'identifier des biomarqueurs associés aux dysfonctions valvulaires, leur progression et leurs répercussions sur le VG. Les biomarqueurs sont en effet des outils qui peuvent aider à la prise en charge des patients et à la prise de décision thérapeutique, notamment pour le *timing* d'intervention. La difficulté dans le contexte des dysfonctions valvulaires est la faible spécificité de la plupart des biomarqueurs identifiés pour les valvulopathies.

4.3.1. Biomarqueurs dans la sténose aortique

Nous avons conduit une revue de la littérature sur les biomarqueurs dans le contexte de la SA, intitulée « *Blood, Tissue and Imaging Biomarkers in Calcific Aortic Valve Stenosis: Past, Present and Future* » et qui se trouve à l'**annexe A**.

Le BNP et le NT-proBNP (*N-terminal-pro hormone BNP*) sont les principaux biomarqueurs actuellement implantés dans la pratique clinique pour le suivi et la prise en charge des patients avec SA. Les autres biomarqueurs, que ce soit les biomarqueurs lipidiques, de fibrose valvulaire, de calcification valvulaire ou de dysfonction ventriculaire, ne sont pas encore prêts pour une utilisation de routine en clinique dans le contexte de la SA. Ils nécessitent une validation dans de plus larges études, notamment dans des études évaluant leur association et impact sur des événements cardiovasculaires. La plupart des biomarqueurs sont donc encore au stade de recherche et principalement mesurés pour des projets de recherche.

4.3.2. Biomarqueurs dans l'insuffisance aortique et la maladie valvulaire aortique mixte

Les études portant sur les biomarqueurs dans le cadre d'une IA sont peu nombreuses mais certaines d'entre elles ont mis en évidence une association entre certains biomarqueurs et l'IA. Tout comme pour la SA, le BNP et le NT-proBNP sont les deux biomarqueurs les plus étudiés. Ils présentent une bonne association avec la sévérité de l'IA et avec le statut fonctionnel des patients, et reflètent bien le stress hémodynamique dû à la surcharge volumique (304, 305).

L'étude d'*Ozkan et al.* a par exemple montré chez une soixantaine de jeunes patients avec IA chronique isolée que plus la sévérité de l'IA était importante, plus les niveaux de BNP étaient élevés (306). Par la suite, *Pizarro et al.* ont montré chez des patients avec IA sévère asymptomatique et

FEVG préservée que le BNP était le plus fort prédicteur d'événements (survenue de symptômes d'insuffisance cardiaque, de dysfonction du VG ou de décès au suivi) et qu'un niveau de BNP supérieur à 130 pg/ml était associé à un risque plus élevé de développer les événements cités précédemment (307). En ce qui concerne le NT-proBNP, un niveau supérieur à 1271 pg/ml serait associé avec un plus mauvais devenir (304). Il est donc pertinent de suivre l'évolution de ces deux biomarqueurs avec des dosages sériés pour identifier les patients avec IA qui seraient à risque de développer des événements (304, 305).

Un autre biomarqueur, le facteur de von Willebrand (important pour l'hémostase primaire), a suscité beaucoup d'intérêt durant les dernières années pour le suivi des IA, notamment post-TAVI. En effet, une étude de *Van Belle et al.* a montré en 2016 que ce facteur était utile pour suivre et monitorer les IA péri-valvulaires pendant le TAVI (308). En présence d'une IA qui entraîne le développement de stress de cisaillement, il y a une perte des multimères de haut poids moléculaire du facteur de von Willebrand. Le suivi de leur évolution, et notamment de leur normalisation, renseigne donc sur la présence et/ou la persistance d'une IA péri-valvulaire post-TAVI. De plus, le niveau de multimères de haut poids moléculaire du facteur de von Willebrand était aussi associé (à l'inverse) avec la mortalité à 1 an (308).

Le facteur de von Willebrand est très sensible aux stress de cisaillement donc sa mesure permet de renseigner sur le profil des multimères du facteur de von Willebrand (haut vs. bas poids moléculaire). En présence d'une IA même native, il a été montré que plus l'IA était sévère, plus la proportion de multimères de haut poids moléculaire était faible (309, 310). Le dosage de ce biomarqueur pourrait donc être utile dans le suivi des patients, dans le cadre de l'IA native ou dans le cadre de l'IA péri-valvulaire post-TAVI.

Finalement, comparativement à la SA et à l'IA, il n'existe à ce jour aucune étude sur les biomarqueurs dans le contexte de la maladie valvulaire aortique mixte. La maladie valvulaire aortique mixte nécessite donc d'être investiguée dans des études futures de biomarqueurs. Étant donné qu'il y a des associations significatives et une utilité du BNP et du NT-proBNP dans la SA isolée et dans l'IA isolée, des résultats similaires pourraient être attendus avec la maladie mixte. Les études futures pourraient donc commencer par investiguer ces deux biomarqueurs dans le contexte de la maladie valvulaire aortique mixte.

Chapitre 5. Hypothèses et objectifs

Les patients atteints de BAV constituent un groupe de patients très hétérogènes, avec des présentations cliniques diverses et de complexité variée. Ces patients dont l'atteinte cardiovasculaire peut se limiter à une atteinte isolée de la valve aortique peuvent aussi développer des atteintes s'étendant au VG et à l'aorte. Actuellement, les études tiennent rarement compte de la morphologie valvulaire (BAV vs. TAV) et/ou n'analysent pas de manière systématique les résultats en fonction de la morphologie valvulaire. Les recommandations spécifiques et ciblées pour les patients avec BAV sont donc peu nombreuses dans les guides de pratique et les recommandations appliquées chez les patients avec BAV sont donc généralement les mêmes que celles validées dans des populations de patients majoritairement avec TAV (145, 217, 241, 311).

Or, il existe de plus en plus d'évidences dans la littérature pointant des différences entre les patients avec BAV et les patients avec TAV, notamment dans la physiopathologie et/ou la présentation des atteintes cardiovasculaires. Il est donc important d'investiguer la présentation, la physiopathologie et la progression des dysfonctions associées avec la BAV. Cela permettra potentiellement de mettre en place des recommandations plus adaptées aux patients avec BAV ou de conforter les cliniciens dans le fait que les recommandations actuelles peuvent effectivement être appliquées et étendues aux patients avec BAV. Le but final est d'améliorer les connaissances, de mieux comprendre, évaluer et stratifier le risque des patients avec BAV pour une meilleure prise en charge.

5.1. Hypothèses

5.1.1. Hypothèse générale

Les patients avec une BAV présentent des atteintes cardiovasculaires différentes et progressent plus rapidement et/ou différemment dans leurs atteintes cardiovasculaires comparativement à des patients avec une TAV. Les déterminants de progression des dysfonctions, notamment valvulaires, seraient aussi différents de ceux des patients avec une TAV.

5.1.2. Hypothèses spécifiques

1. Les patients avec une BAV présentent plus fréquemment une non-compaction du VG comparativement à des sujets contrôles (sujets sains avec une TAV).
2. Les patients avec une BAV ont une progression hémodynamique et anatomique plus rapide de leur SA par rapport aux patients avec une TAV.
3. Les facteurs associés à une progression hémodynamique plus rapide de la SA sont différents entre les patients avec une BAV et ceux avec une TAV.

4. Les seuils de calcification valvulaire aortique obtenus par TDM et déterminant la sévérité d'une SA sévère chez les patients avec BAV sont différents de ceux des patients avec TAV. Les seuils de calcification valvulaire aortique déterminés et validés dans de précédentes études, principalement avec des TAV, ne seraient pas applicables aux BAV.

5.2. Objectifs

5.2.1. Objectif général

Étudier la présentation et la progression des différentes atteintes cardiovasculaires pouvant affecter les patients avec une BAV et obtenir des déterminants de progression plus adaptés et spécifiques aux patients atteints de BAV.

5.2.2. Objectifs spécifiques

1. Comparer des patients avec une BAV et des sujets contrôles avec une TAV (sujets sains sans anomalie cardiovasculaire) par rapport à la prévalence de non-compaction du VG, puis comparer la prévalence de non-compaction du VG chez les patients avec BAV en fonction de leur fonction valvulaire (fonction normale, SA, ou IA).
2. Comparer la progression hémodynamique et la progression anatomique de la SA chez des patients avec une BAV vs. des patients avec une TAV.
3. Déterminer les facteurs associés avec une progression hémodynamique de la SA chez les patients avec une BAV et chez les patients avec une TAV.
4. Évaluer la performance des seuils de calcification valvulaire établis dans de précédentes études et déterminer les seuils optimaux caractérisant une SA sévère chez des patients avec une BAV.

Chapitre 6. Article de thèse 1 « Prevalence of Left Ventricle Non-Compaction Criteria in Adult Patients with Bicuspid Aortic Valve versus Healthy Control Subjects »

Prevalence of Left Ventricle Non-Compaction Criteria in Adult Patients with Bicuspid Aortic Valve versus Healthy Control Subjects

Open Heart. 2018 Oct 7;5(2):e000869.

doi: 10.1136/openhrt-2018-000869

Mylène Shen, MSc¹; Romain Capoulade, PhD¹; Lionel Tastet, MSc¹; Ezequiel Guzzetti, MD¹; Marie-Annick Clavel, DVM, PhD¹; Erwan Salaun, MD¹; Élisabeth Bédard, MD¹; Marie Arsenault, MD¹; Philippe Chetaille, MD²; Helena Tizón-Marcos, MD, MSc¹; Florent Le Ven, MD¹; Philippe Pibarot, DVM, PhD¹; Eric Larose, DVM, MD, FRCPC, FAHA¹.

¹ Institut Universitaire de Cardiologie et de Pneumologie de Québec / Quebec Heart & Lung Institute, Laval University, Quebec City, Quebec, Canada.

² Department of Pediatrics, Centre Mère Enfants Soleil, Centre Hospitalier Universitaire de Québec, Laval University, Quebec City, Quebec, Canada

6.1. Résumé

OBJECTIF: Comparer la prévalence des critères de non-compaction du VG (ou hypertrabéculations) en utilisant de l'imagerie par résonance magnétique cardiovasculaire dans une cohorte de patients avec une valve aortique bicuspide (BAV) et des sujets contrôles en santé sans maladie cardiovasculaire associée (CTL).

MÉTHODES: Soixante-dix-neuf (79) patients avec BAV et 85 CTL avec une valve aortique tricuspide et indemnes de maladie cardiovasculaire ont subi une résonance magnétique cardiovasculaire pour évaluer la présence de critères de non-compaction du VG. Le ventricule gauche (VG) a été évalué en télésystole et en télédiastole, en vue court-axe, 2-chambre et 4-chambre, et divisé en 16 segments myocardiques standardisés. La non-compaction du VG a été évaluée en calculant le ratio du myocarde non-compacté sur le myocarde compacté (NC/C) et elle était considérée comme présente lorsqu'au moins un des segments myocardiques avait un ratio NC/C supérieur aux valeurs seuils définies dans de précédentes études : *Jenni et al.* (>2.0 en télésystole); *Petersen et al.* (>2.3 en télédiastole); ou *Fazio et al.* (>2.5 en télédiastole).

RÉSULTATS: Quinze CTL (17.6%) vs. 8 BAV (10.1%) rencontraient le critère de *Jenni et al.*, 69 CTL (81.2%) vs. 49 BAV (62.0%) rencontraient le critère de *Petersen et al.*, et 66 CTL (77.6%) vs. 43 BAV (54.4%) rencontraient celui de *Fazio et al.* Les critères de *Petersen et al.* et *Fazio et al.* étaient plus souvent rencontrés par les CTL que par les patients avec BAV ($p=0.006$ et $p=0.002$ respectivement) alors que cette différence n'était pas statistiquement significative selon le critère de *Jenni et al.* ($p=0.17$). Dans les analyses multivariées, après ajustement pour l'âge, le sexe, la présence de dysfonction valvulaire aortique significative (sténose >légère ou insuffisance >légère), la masse indexée du VG, le volume télédiastolique indexé du VG et la fraction d'éjection du VG, la BAV n'était associée avec aucun des trois critères de non-compaction du VG.

CONCLUSION: Les patients avec BAV ne présentent pas plus de non-compaction du VG que la population générale et il n'y a aucune évidence qui montre qu'ils sont à risque plus élevé de développer la non-compaction du VG.

MOTS-CLÉS: Valve aortique bicuspide, non-compaction du ventricule gauche, hypertrabéculations, cardiomyopathie

6.2. Abstract

OBJECTIVE: The aim of this study was to compare the prevalence of left ventricle non-compaction (LVNC) criteria (or hypertrabeculation) in a cohort of bicuspid aortic valve (BAV) patients and healthy control subjects (CTL) without cardiovascular disease using cardiovascular magnetic resonance (CMR).

METHODS: Seventy-nine (79) BAV patients and 85 CTL with a tricuspid aortic valve and free of known cardiovascular disease underwent CMR to evaluate the presence of LVNC criteria. The left ventricle was assessed at end-systole and end-diastole, in the short-axis, 2-chamber and 4-chamber views and divided into the 16 standardized myocardial segments. LVNC was assessed using the non-compacted/compacted (NC/C) myocardium ratio and was considered to be present if at least one of the myocardial segments had a NC/C ratio superior to the cut-off values defined in previous studies: Jenni et al. (>2.0 end-systole); Petersen et al. (>2.3 end-diastole); or Fazio et al. (>2.5 end-diastole).

RESULTS: Fifteen CTL (17.6%) vs 8 BAV (10.1%) fulfilled Jenni et al. criterion; 69 CTL (81.2%) vs 49 BAV (62.0%) fulfilled Petersen et al. criterion and 66 CTL (77.6%) vs 43 BAV (54.4%) fulfilled Fazio et al. criterion. Petersen et al. and Fazio et al. LVNC criteria were met more often by CTL ($p=0.006$ and $p=0.002$ respectively) than BAV patients, whereas this difference was not statistically significant according to Jenni et al. criterion ($p=0.17$). In multivariable analyses, after adjusting for age, sex, the presence of significant valve dysfunction ($>$ mild stenosis or $>$ mild regurgitation), indexed LV mass, indexed LV end-diastolic volume and LV ejection fraction, BAV was not associated with any of the three LVNC criteria.

CONCLUSION: BAV patients do not harbor more LVNC than the general population and there is no evidence that they are at higher risk for the development of LVNC cardiomyopathy.

KEY WORDS: Bicuspid aortic valve, left ventricle non-compaction, hypertrabeculation, cardiomyopathy

6.3. Key messages

What is already known about this subject?

Bicuspid aortic valve (BAV) the most common congenital heart disease, is often associated with other types of congenital anomalies or syndromes. Some previous studies have suggested that BAV patients may have a higher prevalence of left ventricle non-compaction (LVNC) than the general population.

What does this study add?

This study compared the prevalence of LVNC criteria in BAV patients versus healthy control subjects by using cardiovascular magnetic resonance (CMR) and three previously published methods. BAV patients did not meet the LVNC criteria more often than healthy subjects.

How might this impact on clinical practice?

There is no evidence that the BAV patients might be at higher risk to develop LVNC cardiomyopathy and systematic screening for LVNC by CMR does not appear necessary in subjects with a BAV.

6.4. Abbreviations list

BAV: Bicuspid aortic valve

CMR: Cardiovascular magnetic resonance

CTL: Control subjects

LVED: Left ventricle end-diastolic

LVES: Left ventricle end-systolic

LVM: Left ventricle mass

LVNC: Left ventricle non-compaction

6.5. Introduction

A myocardium with left ventricle non-compaction (LVNC) or hypertrabeculation typically presents a thin, dense and compacted epicardial layer and a thick, spongy and non-compacted endocardial layer (180). LVNC is a rare congenital cardiomyopathy characterized by prominent trabeculations and deep intertrabecular recesses in the left ventricle (LV). LVNC is believed to be the result of an early arrest of the compacting processes of the myocardium during embryonic life, although rare cases of acquired LVNC have been described (188, 189, 191, 312). The exact prevalence of LVNC in the population is unknown but according to previous echocardiographic studies, it may vary from 0.05% to 1.26% in general (184-187) and may reach 3-4% in patients with heart failure or decreased left ventricular ejection fraction (183). The clinical presentation of LVNC is heterogeneous, ranging from an absence of symptoms to very serious complications including ventricular arrhythmias, heart failure, or systemic embolic events (188, 189). The American Heart Association/American College of Cardiology (AHA/ACC) classifies LVNC as a genetic cardiomyopathy but the European Society of Cardiology (ESC) and the World Health Organization (WHO) consider this entity as an unclassified cardiomyopathy (192, 193, 313). Furthermore, it remains controversial whether LVNC is a distinct cardiomyopathy or a common feature shared by several cardiomyopathies (191).

Bicuspid aortic valve (BAV) is the most common congenital heart disease in the general population (1-2%) and has a higher prevalence in men versus women (ratio 3:1) (11, 48). This anomaly, characterized by a bi-leaflet aortic valve instead of a normal tri-leaflet aortic valve, is more prone to develop valve dysfunctions such as aortic stenosis or aortic regurgitation (4). Subjects with BAV are also known for presenting other congenital anomalies and syndromes such as aortic coarctation, aortic aneurysms or Turner's syndrome (83, 314). Due to its association with several other anomalies and syndromes, it is plausible that BAV subjects may harbor a higher prevalence of LVNC/hypertrabeculation and ensuing cardiomyopathy than the general population. To this effect, some previous echocardiographic studies have suggested that LVNC is more prevalent in BAV patients than in the general population (22, 23). However, those studies used echocardiography to identify LVNC and they did not include a control group of healthy subjects with a morphologically normal aortic valve (tricuspid aortic valve) for comparison with the BAV subjects. Cardiovascular magnetic resonance (CMR) allows a better characterization of the LV morphology and function and a better delineation of the trabeculations than echocardiography (315, 316).

Thus, the aim of our study was to compare the prevalence of LVNC criteria in a cohort of BAV patients and healthy control subjects without cardiovascular disease using cardiovascular magnetic resonance (CMR).

6.6. Methods

6.6.1. Population of the study

The population of the study consisted of 164 adults, 79 patients with a BAV and 85 healthy control subjects (CTL) with a tricuspid aortic valve. BAV patients who underwent a CMR exam between November 21st of 2006 and June 1st of 2015 at the Quebec Heart and Lung Institute were included in this study. They were either participants of the Metabolic Determinants of the Progression of Aortic Stenosis (PROGRESSA) Study (ClinicalTrials #NCT01679431) [n=40] or patients that were followed at the adult congenital heart diseases clinic [n=39]. The latter had CMR as part of their clinical follow-up, generally to assess the function of the aortic valve, the left ventricular function and volumes, the aorta dimensions, or to monitor the evolution of previous procedures (i.e. repair of a coarctation of the aorta, surgery for anomalous pulmonary venous return, valvuloplasty, ventricular septal defect closure, etc.). The CMR images of these patients were analyzed retrospectively. BAV morphology was confirmed by CMR and/or Doppler-echocardiography. The control group consisted of subjects aged 18-35 years and free of any congenital or acquired cardiovascular disease, hypertension, dyslipidemia, diabetes or renal, hepatic, or blood disorders that were prospectively recruited in a previous study, which aimed at establishing normal reference values for CMR (317). LVNC criteria was assessed in a subset of the subjects included in this previous CMR study (318). The study was approved by the institution ethics board and informed consent was obtained for subjects who were recruited prospectively and consent was waived for the BAV subjects who were assessed retrospectively.

6.6.2. Cardiovascular magnetic resonance (CMR)

All CTL and BAV patients underwent CMR with a 1.5 T Philips Achieva scanner (release 2.6, level 3; Philips Healthcare, Best, The Netherlands) using the same imaging protocol (318). Briefly, cine imaging of cardiac morphology and function was performed by steady-state free precession technique at 30 phases per cardiac cycle in apnea. Short-axis and 3 radial long-axis planes were performed covering the entire cardiac silhouette. Images were analyzed off-line in an experienced core laboratory using a standardized approach by trained technicians and supervised by an experienced cardiologist (EL). The analysis followed the 16-segment myocardial model (319) and was performed using CMR Mass (version 7.1; Medis, Leiden, The Netherlands). Cardiac volumes and function

measurements were performed as previously described (317). Left ventricle end-diastolic (LVED) and end-systolic (LVES) volumes, left ventricle stroke volume (LVSV), left ventricle ejection fraction (LVEF) and left ventricle mass (LVM) were computed using Simpson’s rule adjusted to body surface area (BSA). Segmental wall thickness was measured at end-diastole by the centerline method and was compared with the average chord thickening at end-systole in each segment to determine segmental wall function.

6.6.3. Identification of LVNC by CMR

LV trabeculated and nontrabeculated myocardium were specifically analyzed by an experienced reader (EL). Slices from short-axis, 2-chamber and 4-chamber views were analyzed in end-diastole and end-systole, in three short-axis planes (basal, mid and apical LV) and in a single mid-cavity plane of 2-chamber and 4-chamber views. Segmentation of the myocardium followed the American Heart Association (AHA) recommendations. LVNC was assessed by dividing the non-compacted (NC) myocardium thickness by the compacted (C) myocardium thickness for each of the 16 myocardial segments, thus providing NC/C myocardium ratios (**Figure 6-1**). Detailed methodology follows that of Tizon-Marcos et al. (318).

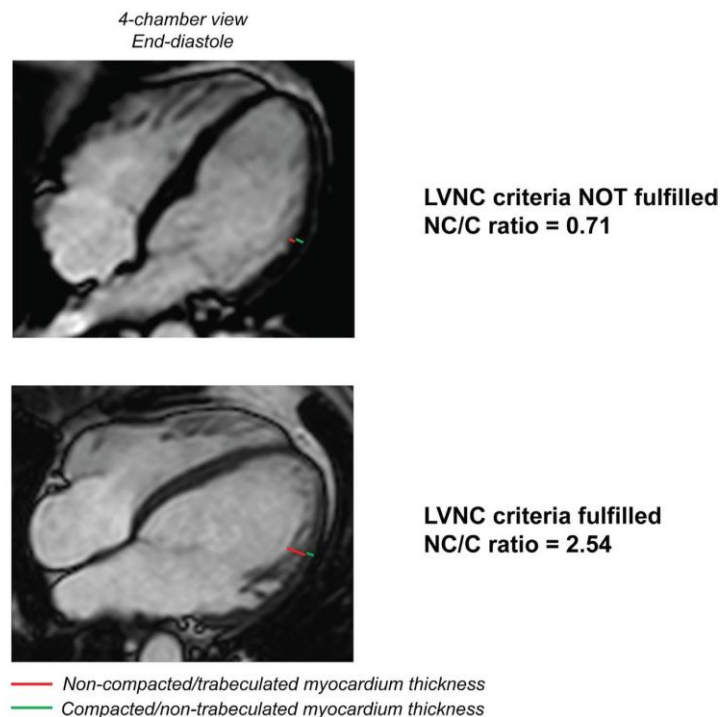


Figure 6-1 : Patients without (top) and with (bottom) LVNC / hypertrabeculation criteria.
Top: Patient not fulfilling LVNC criteria. Bottom: Patient fulfilling LVNC criteria.
 LVNC, left ventricle non-compaction; NC/C, non-compacted/compacted myocardium.

LVNC was considered to be present if at least one of the myocardial segments had a NC/C ratio superior to the cut-off values defined in the following previous studies: Jenni et al.: >2.0 at end-systole (180); Petersen et al.: >2.3 at end-diastole (194); Fazio et al.: >2.5 at end-diastole (195). The NC/C ratios for each myocardial segment, for each group, are presented in **Tableau 6-1, Tableau 6-2, Tableau 6-3, Tableau 6-4, Tableau 6-5** and **Tableau 6-6**. Intra-observer reproducibility for the measurements of non-compacted myocardium thicknesses and [non-compacted + compacted] myocardium thicknesses was excellent with a rho (ρ) of 0.91 and 0.97, respectively.

Tableau 6-1 : NC/C ratios of control subjects versus bicuspid aortic valve patients in short-axis view, in end-diastole and end-systole.

Segment	Short-Axis					
	End-Diastole			End-Systole		
	CTL (n=85)	BAV (n=79)	p value	CTL (n=85)	BAV (n=79)	p value
1. Basal anterior	1.31 [0.87-1.74]	0.81 [0.57-1.10]	<0.0001	0.33 [0.21-0.57]	0.31 [0.19-0.51]	0.27
2. Basal anteroseptal	0.62 [0.31-1.02]	0.51 [0.29-0.78]	0.06	0.23 [0.16-0.32]	0.24 [0.17-0.37]	0.63
3. Basal inferoseptal	0.27 [0.20-0.44]	0.32 [0.21-0.51]	0.27	0.27 [0.18-0.39]	0.26 [0.19-0.35]	0.58
4. Basal inferior	0.50 [0.36-0.84]	0.67 [0.31-0.97]	0.38	0.27 [0.19-0.44]	0.23 [0.15-0.40]	0.18
5. Basal inferolateral	0.86 [0.56-1.32]	0.67 [0.41-0.97]	0.01	0.31 [0.21-0.49]	0.25 [0.15-0.40]	0.052
6. Basal anterolateral	0.97 [0.58-1.34]	0.75 [0.51-1.19]	0.02	0.29 [0.21-0.49]	0.27 [0.17-0.44]	0.22
7. Mid. anterior	1.67 [1.17-2.48]	1.11 [0.68-1.61]	<0.0001	0.90 [0.65-1.34]	0.58 [0.34-0.81]	<0.0001
8. Mid. anteroseptal	1.02 [0.59-1.51]	0.65 [0.42-1.06]	0.0005	0.43 [0.25-0.75]	0.34 [0.23-0.55]	0.02
9. Mid. inferoseptal	0.34 [0.25-0.63]	0.35 [0.20-0.66]	0.88	0.21 [0.15-0.28]	0.22 [0.16-0.35]	0.20
10. Mid. inferior	0.69 [0.41-1.23]	0.68 [0.32-1.14]	0.19	0.30 [0.17-0.64]	0.27 [0.16-0.45]	0.19
11. Mid. inferolateral	1.12 [0.86-1.76]	0.92 [0.67-1.35]	0.007	0.53 [0.32-0.74]	0.40 [0.24-0.64]	0.003
12. Mid. anterolateral	0.97 [0.60-1.47]	0.88 [0.59-1.14]	0.06	0.47 [0.28-0.70]	0.39 [0.24-0.58]	0.08
13. Apical anterior	1.78 [1.31-2.39]	1.15 [0.75-2.06]	0.0001	0.68 [0.47-0.93]	0.40 [0.24-0.53]	<0.0001
14. Apical septal	1.07 [0.60-1.67]	0.74 [0.46-1.16]	0.004	0.44 [0.24-0.68]	0.32 [0.23-0.48]	0.02
15. Apical inferior	1.35 [0.98-1.95]	0.88 [0.51-1.38]	<0.0001	0.61 [0.30-0.89]	0.35 [0.23-0.54]	<0.0001
16. Apical lateral	1.69 [1.29-2.09]	1.18 [0.89-1.82]	0.0006	0.71 [0.46-0.96]	0.37 [0.26-0.54]	<0.0001

Tableau 6-2 : NC/C ratios of control subjects versus bicuspid aortic valve patients in 2-Chamber view, in end-diastole and end-systole.

Segment	2-Chamber					
	End-Diastole			End-Systole		
	CTL (n=85)	BAV (n=79)	p value	CTL (n=85)	BAV (n=79)	p value
Basal inferior	0.42 [0.30-0.63]	0.21 [0.12-0.44]	<0.0001	0.20 [0.15-0.31]	0.09 [0.05-0.16]	<0.0001
Mid. inferior	0.70 [0.42-1.02]	0.42 [0.18-0.94]	0.001	0.38 [0.18-0.60]	0.21 [0.08-0.42]	0.0005
Apical inferior	0.75 [0.54-1.18]	0.77 [0.37-1.35]	0.56	0.41 [0.27-0.58]	0.40 [0.18-0.59]	0.60
Apical anterior	0.79 [0.52-1.17]	0.93 [0.47-1.60]	0.33	0.38 [0.24-0.60]	0.40 [0.15-0.61]	0.65
Mid. anterior	0.46 [0.26-0.99]	0.45 [0.23-0.96]	0.59	0.24 [0.13-0.50]	0.25 [0.14-0.48]	0.96
Basal anterior	0.35 [0.22-0.63]	0.27 [0.13-0.44]	0.008	0.22 [0.13-0.31]	0.13 [0.07-0.21]	<0.0001

Tableau 6-3 : NC/C ratios of control subjects versus bicuspid aortic valve patients in 4-Chamber view, in end-diastole and end-systole.

Segment	4-Chamber					
	End-Diastole			End-Systole		
	CTL (n=85)	BAV (n=79)	p value	CTL (n=85)	BAV (n=79)	p value
Basal anterolateral	0.32 [0.22-0.42]	0.22 [0.08-0.52]	0.03	0.19 [0.15-0.25]	0.06 [0.04-0.12]	<0.0001
Mid. anterolateral	0.28 [0.20-0.39]	0.78 [0.24-1.27]	<0.0001	0.17 [0.12-0.21]	0.26 [0.08-0.43]	0.13
Apical lateral	0.75 [0.57-0.97]	1.13 [0.50-1.75]	0.03	0.34 [0.24-0.47]	0.53 [0.23-0.95]	0.006
Apical septal	0.79 [0.61-1.05]	0.81 [0.37-1.41]	0.92	0.45 [0.27-0.65]	0.33 [0.21-0.63]	0.23
Mid. inferoseptal	0.68 [0.46-0.97]	0.21 [0.09-0.47]	<0.0001	0.30 [0.18-0.45]	0.15 [0.08-0.27]	<0.0001
Basal inferoseptal	0.28 [0.20-0.43]	0.17 [0.09-0.26]	<0.0001	0.12 [0.09-0.15]	0.12 [0.07-0.21]	0.90

Tableau 6-4 : NC/C ratios of bicuspid aortic valve patients according to valve function, in short-axis view, in end-diastole and end-systole.

Segment	Short-Axis							
	End-Diastole				End-Systole			
	BAV with no aortic valve dysfunction (n=37)	BAV with AS (n=25)	BAV with AR (n=17)	p value	BAV with no aortic valve dysfunction (n=37)	BAV with AS (n=25)	BAV with AR (n=17)	p value
1. Basal anterior	0.80 [0.58-1.09]	0.81 [0.54-1.11]	0.91 [0.57-1.27]	0.94	0.32 [0.23-0.61]	0.24 [0.14-0.43]	0.35 [0.22-0.53]	0.16
2. Basal anteroseptal	0.47 [0.30-0.68]	0.62 [0.34-0.81]	0.59 [0.27-1.02]	0.45	0.25 [0.19-0.37]	0.25 [0.15-0.35]	0.24 [0.17-0.43]	0.77
3. Basal inferoseptal	0.34 [0.22-0.60]	0.26 [0.14-0.53]	0.33 [0.26-0.41]	0.18	0.29 [0.19-0.47]	0.26 [0.15-0.34]	0.22 [0.20-0.29]	0.19
4. Basal inferior	0.60 [0.31-1.11]	0.64 [0.25-0.79]	0.91 [0.60-1.17]	0.06	0.23 [0.15-0.52]	0.21 [0.17-0.31]	0.28 [0.14-0.48]	0.78
5. Basal inferolateral	0.67 [0.39-1.00]	0.64 [0.43-0.98]	0.73 [0.43-0.96]	0.93	0.26 [0.15-0.40]	0.20 [0.14-0.36]	0.28 [0.19-0.67]	0.46
6. Basal anterolateral	0.79 [0.62-1.23]	0.74 [0.46-1.17]	0.71 [0.35-1.05]	0.59	0.28 [0.18-0.46]*	0.21 [0.15-0.36]*‡	0.32 [0.20-0.56]‡	0.049
7. Mid. anterior	0.95 [0.55-1.36]	1.17 [0.77-1.57]	1.37 [0.82-2.19]	0.08	0.58 [0.37-0.76]	0.41 [0.22-0.97]	0.63 [0.48-1.38]	0.15
8. Mid. anteroseptal	0.61 [0.45-1.01]	0.71 [0.41-1.17]	0.52 [0.33-1.32]	0.69	0.33 [0.23-0.48]	0.30 [0.21-0.50]	0.53 [0.25-0.78]	0.12
9. Mid. inferoseptal	0.42 [0.27-0.66]	0.29 [0.17-0.60]	0.36 [0.24-0.96]	0.27	0.22 [0.17-0.36]	0.24 [0.15-0.31]	0.22 [0.17-0.48]	0.87
10. Mid. inferior	0.75 [0.38-1.25]	0.59 [0.21-0.96]	0.66 [0.33-1.22]	0.42	0.23 [0.14-0.52]	0.21 [0.16-0.35]	0.32 [0.25-0.43]	0.22
11. Mid. inferolateral	0.93 [0.69-1.35]	0.91 [0.49-1.30]	0.91 [0.63-1.44]	0.90	0.39 [0.19-0.65]	0.40 [0.25-0.47]	0.61 [0.31-0.73]	0.24
12. Mid. anterolateral	0.86 [0.63-1.14]	0.91 [0.53-1.18]	0.94 [0.53-1.08]	0.95	0.39 [0.19-0.57]	0.39 [0.26-0.58]	0.42 [0.31-0.70]	0.42
13. Apical anterior	1.11 [0.64-2.14]	1.24 [0.70-1.95]	1.37 [0.97-2.60]	0.34	0.45 [0.32-0.62]*	0.29 [0.19-0.47]*	0.43 [0.23-0.52]	0.02

14. Apical septal	0.75 [0.44-1.09]	0.72 [0.48-1.00]	0.78 [0.52-1.28]	0.48	0.41 [0.24-0.55]	0.27 [0.19-0.40]	0.35 [0.28-0.52]	0.06
15. Apical inferior	0.83 [0.51-1.38]	0.69 [0.49-1.62]	1.14 [0.73-1.35]	0.53	0.38 [0.27-0.62]	0.28 [0.22-0.43]	0.38 [0.21-0.52]	0.16
16. Apical lateral	1.28 [0.84-2.04]	1.21 [0.90-1.78]	1.14 [0.81-1.74]	0.76	0.44 [0.32-0.64]*	0.27 [0.24-0.38]*	0.40 [0.24-0.57]	0.01

*: p<0.05 between BAV with no aortic valve dysfunction and BAV with AS ; †: p<0.05 between BAV with no aortic valve dysfunction and BAV with AR ; ‡: p<0.05 between BAV with AS and BAV with AR

Tableau 6-5 : NC/C ratios of bicuspid aortic valve patients according to valve function, in 2-Chamber view, in end-diastole and end-systole.

Segment	2-Chamber							
	End-Diastole				End-Systole			
	BAV with no aortic valve dysfunction (n=37)	BAV with AS (n=25)	BAV with AR (n=17)	p value	BAV with no aortic valve dysfunction (n=37)	BAV with AS (n=25)	BAV with AR (n=17)	p value
Basal inferior	0.21 [0.11-0.47]	0.20 [0.07-0.35]	0.29 [0.17-0.79]	0.11	0.09 [0.05-0.20]	0.08 [0.04-0.12]	0.11 [0.06-0.18]	0.30
Mid. inferior	0.39 [0.11-0.96]	0.32 [0.15-0.85]	0.48 [0.20-1.14]	0.56	0.24 [0.09-0.48]	0.11 [0.06-0.35]	0.29 [0.13-0.42]	0.25
Apical inferior	0.57 [0.29-1.25]†	0.80 [0.43-1.08]‡	1.32 [0.58-2.85]†‡	0.03	0.45 [0.21-0.70]*	0.21 [0.10-0.41]*‡	0.52 [0.34-0.82]‡	0.03
Apical anterior	0.83 [0.29-1.44]†	0.78 [0.46-1.19]‡	1.60 [0.78-2.01]†‡	0.04	0.41 [0.12-0.77]	0.28 [0.14-0.56]	0.44 [0.29-0.65]	0.30
Mid. anterior	0.52 [0.20-1.03]	0.35 [0.21-0.56]	0.79 [0.39-1.10]	0.11	0.25 [0.13-0.48]	0.25 [0.14-0.44]	0.26 [0.18-0.53]	0.77
Basal anterior	0.27 [0.12-0.46]	0.26 [0.10-0.39]	0.27 [0.21-0.68]	0.33	0.13 [0.07-0.23]	0.13 [0.06-0.17]	0.15 [0.11-0.24]	0.50

*: p<0.05 between BAV with no aortic valve dysfunction and BAV with AS ; †: p<0.05 between BAV with no aortic valve dysfunction and BAV with AR ; ‡: p<0.05 between BAV with AS and BAV with AR

Tableau 6-6 : NC/C ratios of bicuspid aortic valve patients according to valve function, in 4-Chamber view, in end-diastole and end-systole.

Segment	4-Chamber							
	End-Diastole				End-Systole			
	BAV with no aortic valve dysfunction (n=37)	BAV with AS (n=25)	BAV with AR (n=17)	p value	BAV with no aortic valve dysfunction (n=37)	BAV with AS (n=25)	BAV with AR (n=17)	p value
Basal anterolateral	0.22 [0.09-0.55]	0.31 [0.09-0.57]	0.20 [0.07-0.32]	0.56	0.08 [0.04-0.20]	0.06 [0.03-0.11]	0.07 [0.04-0.11]	0.35
Mid. anterolateral	0.65 [0.34-1.28]	0.98 [0.44-1.18]	0.51 [0.12-1.40]	0.49	0.19 [0.09-0.46]	0.24 [0.07-0.41]	0.31 [0.07-0.44]	0.95
Apical lateral	1.26 [0.53-1.96]	1.09 [0.47-1.52]	1.13 [0.43-2.17]	0.82	0.49 [0.21-0.95]	0.39 [0.27-1.29]	0.58 [0.21-0.92]	1.00
Apical septal	0.81 [0.32-1.81]	0.66 [0.33-1.24]	1.06 [0.67-1.62]	0.10	0.34 [0.22-0.61]	0.23 [0.10-0.46]‡	0.44 [0.30-1.04]‡	0.03
Mid. inferoseptal	0.29 [0.10-0.53]*	0.12 [0.08-0.30]*‡	0.30 [0.13-0.88]‡	0.03	0.15 [0.08-0.25]†	0.08 [0.05-0.20]‡	0.21 [0.15-0.39]†‡	0.003
Basal inferoseptal	0.17 [0.11-0.31]	0.12 [0.08-0.23]‡	0.21 [0.12-0.80]‡	0.046	0.11 [0.07-0.18]	0.09 [0.06-0.25]	0.12 [0.08-0.21]	0.91

*: p<0.05 between BAV with no aortic valve dysfunction and BAV with AS ; †: p<0.05 between BAV with no aortic valve dysfunction and BAV with AR ; ‡: p<0.05 between BAV with AS and BAV with AR

6.6.4. Statistical analyses

The continuous variables were tested for normality of distribution and homogeneity of variances with the Shapiro-Wilk and Levene tests, respectively. Continuous data with a normal distribution were expressed as mean \pm standard deviation, while continuous data with non-normal distribution were expressed as median [25th percentile-75th percentile]. Comparisons between BAV patients and CTL were done with Student's t-test or Wilcoxon-Mann-Whitney test as appropriate. Comparisons among BAV patients (BAV without significant valve dysfunction [Group ND], BAV with a predominant and significant (>mild) aortic stenosis [Group AS] and BAV with a predominant and significant (>mild) aortic regurgitation [Group AR]) were done with ANOVA or Kruskal-Wallis tests as appropriate. Categorical data were expressed as percentage and compared with the Chi-squared test or Fisher's exact test as appropriate. Univariable and multivariable logistic regression analyses were used to assess the association between the BAV morphology and the three NC/C ratios diagnosing LVNC. Statistical analyses were performed with SPSS (version 23, SPSS, Chicago, Illinois) and JMP (version 12.1.0, SAS Institute Inc., Cary, North Carolina) software programs and a p value <0.05 was considered statistically significant.

6.7. Results

6.7.1. Characteristics of the CTL and BAV patients

The demographic and CMR characteristics of the BAV patients and CTL are presented in **Tableau 6-7**. BAV patients were older (38 [29-51] vs 28 [24-31] years, $p < 0.0001$), more often men (66 vs 44%, $p = 0.004$), and had larger body weight (73.1 [64.3-84.0] vs 67.1 [57.5-80.6] kg, $p = 0.046$), body mass index (25.4 [22.8-27.7] vs 23.5 [21.3-26.4] kg/m², $p = 0.01$), LVED (163.0 [133.3-204.2] vs 144.5 [127.8-168.7] ml, $p = 0.03$), and LVES volumes (53.0 [40.7-80.7] vs 47.4 [38.4-56.3] ml, $p = 0.03$) than CTL. The difference between BAV and CTL with respect to LV volumes persisted when indexed to BSA ($p = 0.07$ and $p = 0.02$, respectively for indexed LVEDV and LVESV). Furthermore, LVM was higher in BAV patients than in CTL (131.5 [97.6-165.5] vs 108.2 [93.0-132.1] g, $p = 0.02$). When indexed to BSA, the LVM remained significantly higher in BAV patients than in CTL (71.7 [58.9-81.4] vs 61.1 [53.9-69.5] g/m², $p = 0.001$). LVEF was not different between CTL (68 [64-71]%; range of LVEF: 49-83%) and BAV patients (65 [59-72]%; range of LVEF: 35-86%) ($p = 0.08$).

Tableau 6-7 : Baseline characteristics of the BAV patients and CTL.

	CTL (n=85)	BAV (n=79)	P-value
Age, years	28 [24-31]	38 [29-51]	<0.0001
Men, n (%)	37 (44)	52 (66)	0.004
Weight, kg	67.1 [57.5-80.6]	73.1 [64.3-84.0]	0.046
Height, m	1.70±0.09	1.71±0.10	0.48
BSA, m²	1.81±0.22	1.86±0.21	0.13
BMI, kg/m²	23.5 [21.3-26.4]	25.4 [22.8-27.7]	0.01
NYHA class III or IV, n (%)	0 (0)	1 (1)	-
ICD, n (%)	0 (0)	0 (0)	-
Oral anticoagulation, n (%)	0 (0)	4 (5)	-
LVEDV, ml	144.5 [127.8-168.7]	163.0 [133.3-204.2]	0.03
LVESV, ml	47.4 [38.4-56.3]	53.0 [40.7-80.7]	0.03
LVEDVi, ml/m²	81.9 [75.2-87.6]	86.3 [74.0-101.8]	0.07
LVESVi, ml/m²	26.0 [23.2-30.6]	30.3 [22.2-41.2]	0.02
LVSV, ml	99.5 [86.6-111.4]	108.0 [86.8-123.0]	0.12
LVSVi, ml/m²	55.3 [50.6-60.1]	55.8 [49.6-65.0]	0.50
LVCO, l/min	6.9 [5.8-8.2]	7.4 [6.2-8.5]	0.37
LVEF, %	68 [64-71]	65 [59-72]	0.08
LVM, g	108.2 [93.0-132.1]	131.5 [97.6-165.5]	0.02
LVMi, g/m²	61.1 [53.9-69.5]	71.7 [58.9-81.4]	0.001

Continuous variables are expressed as mean±standard deviation or median [25th p-75th p]. Categorical variables as n (%).

BAV, bicuspid aortic valve; BMI, body mass index; BSA, body surface area; CTL, control subjects; ICD, implanted cardioverter-defibrillator; LVCO, left ventricle cardiac output; LVEF, left ventricle ejection fraction; LVEDV, left ventricle end-diastolic volume; LVESV, left ventricle end-systolic volume; LVEDVi, LVEDV indexed by BSA; LVESVi, LVESV indexed by BSA; LVM, left ventricle mass; LVMi, LVM indexed by BSA; LVSV, left ventricle stroke volume; LVSVi, LVSV indexed by BSA.

6.7.2. Prevalence of LVNC criteria in BAV patients vs. CTL

The prevalence of CTL and BAV patients with NC/C ratios superior to 2.0, 2.3 and 2.5, assessed at end-systole and end-diastole is presented in **Figure 6-2**. When we used the three cut-points described above for the NC/C ratios assessed in systole, no statistically significant difference was observed between CTL and BAV patients for the prevalence of LVNC criteria (all $p > 0.13$). When analyses of NC/C ratios were performed in diastole using the three cut-points described above, LVNC criteria were met more often in CTL than in BAV patients (all $p < 0.006$).

The prevalence of CTL and BAV patients meeting the LVNC criteria is presented in **Figure 6-3, Panel A**. Among the 85 CTL and 79 BAV patients, 15 CTL (17.6%) vs 8 BAV (10.1%; $p = 0.17$) fulfilled Jenni et al. criterion (> 2.0 in systole); 69 CTL (81.2%) vs 49 BAV (62.0%; $p = 0.006$) fulfilled Petersen et al. criterion (> 2.3 in diastole); 66 CTL (77.6%) vs 43 BAV (54.4%; $p = 0.002$) fulfilled Fazio et al. criterion (> 2.5 in diastole) and 15 CTL (17.6%) vs 7 BAV (8.9%; $p = 0.10$) fulfilled all three criteria. Petersen et al. and Fazio et al. LVNC criteria, were met more often by CTL ($p = 0.006$ and $p = 0.002$ respectively) than BAV patients. However, according to Jenni et al. LVNC criterion, the difference between BAV patients and CTL was not statistically significant ($p = 0.17$). There was no statistical difference between BAV patients and CTL meeting all criteria ($p = 0.10$).

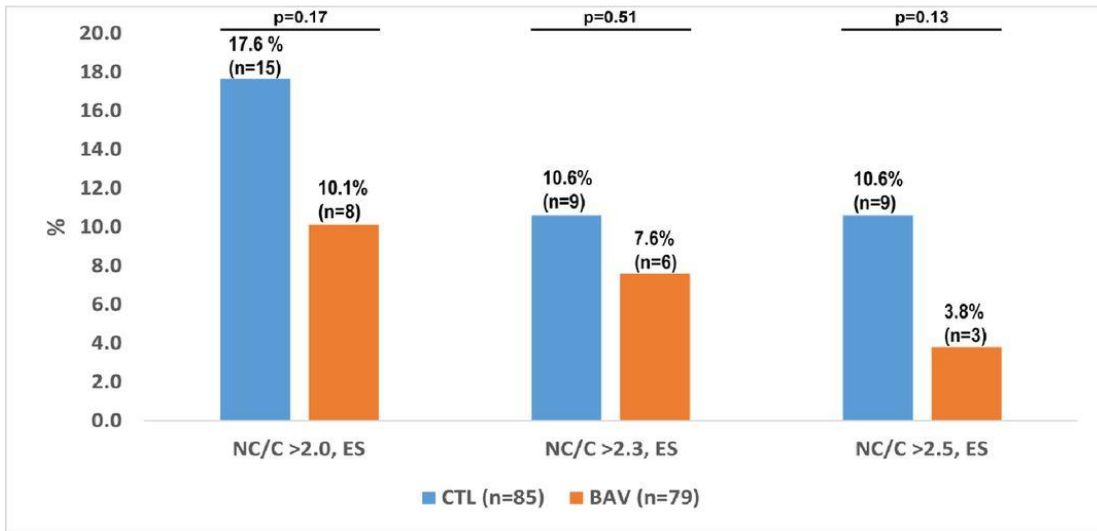
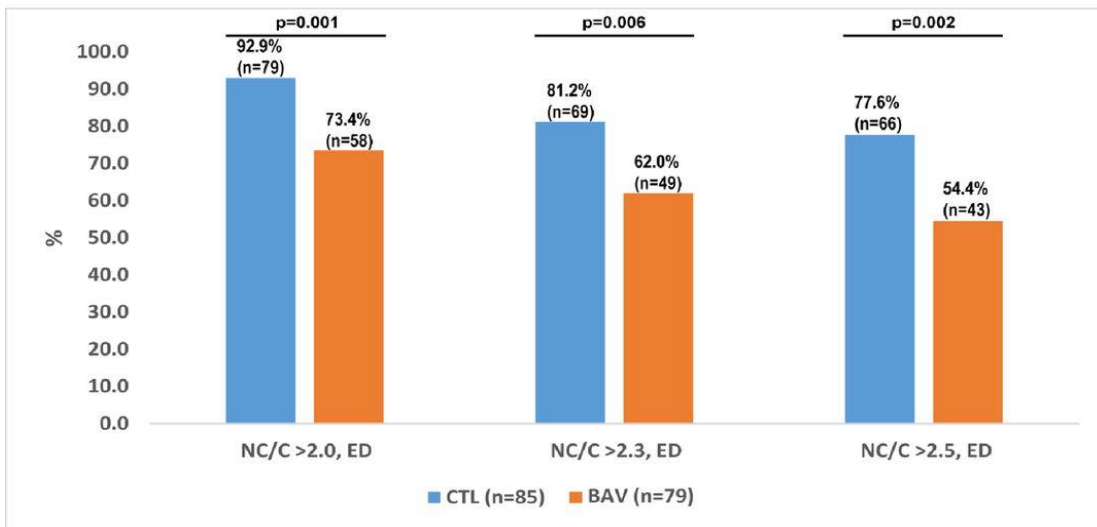
A**B**

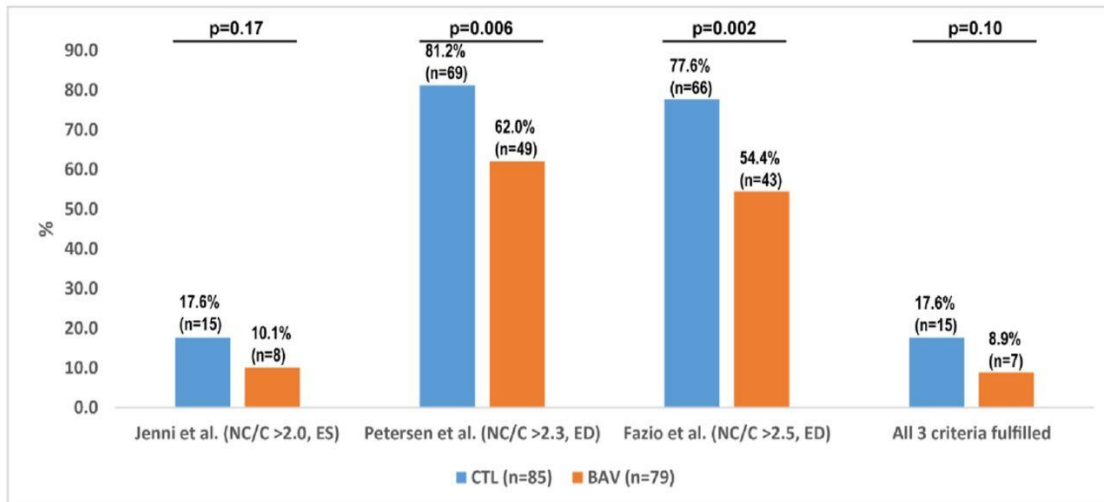
Figure 6-2 : Prevalence of CTL and BAV patients with a NC/C ratio >2.0, 2.3 and 2.5 at end-diastole and end-systole.

(A) CTL and BAV patients with a NC/C ratio superior to 2.0, 2.3 and 2.5 at end-systole.

(B) CTL and BAV patients with a NC/C ratio superior to 2.0, 2.3 and 2.5 at end-diastole.

BAV, bicuspid aortic valve; CTL, control subjects; ED, end-diastole; ES, end-systole; NC/C, non-compacted/compacted myocardium ratio.

A



B

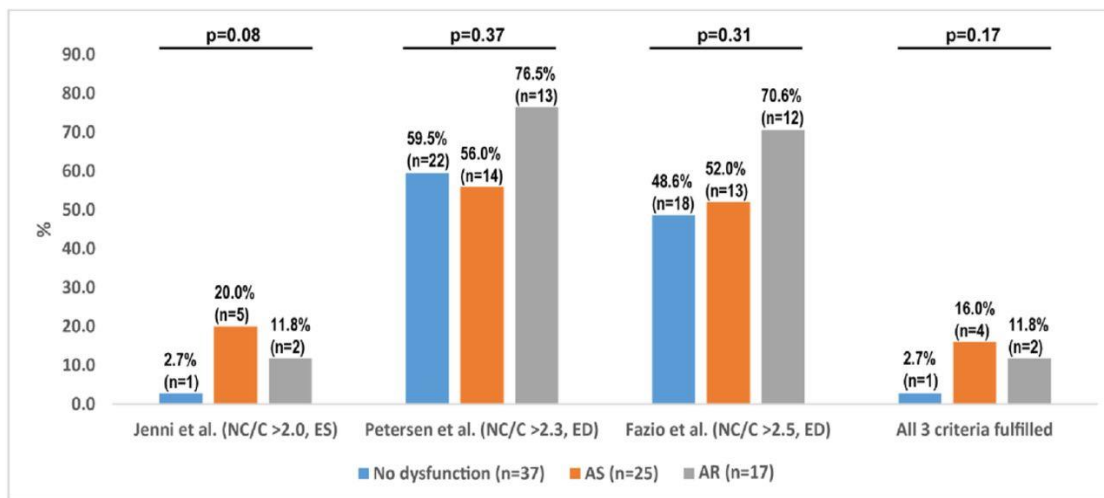


Figure 6-3 : Prevalence of subjects meeting the left ventricle non-compaction (LVNC) criteria.
 (A) Prevalence of CTL and patients with BAV meeting the LVNC criteria of Jenni et al (NC/C ratio >2.0, ES), Petersen et al (NC/C ratio >2.3, ED), Fazio et al (NC/C ratio >2.5, ED) and all three criteria.

(B) Prevalence of patients with BAV meeting the LVNC criteria of Jenni et al (NC/C ratio >2.0, ES), Petersen et al (NC/C ratio >2.3, ED), Fazio et al (NC/C ratio >2.5, ED) and all three criteria, according to the presence of valve dysfunction.

AR, aortic regurgitation; AS, aortic stenosis; BAV, bicuspid aortic valve; CTL, control subjects; ED, end-diastole; ES, end-systole; NC/C, non-compacted/compacted myocardium ratio.

6.7.3. Sub-analyses in BAV patients with and without valve dysfunction

Among the 79 BAV patients, 37 (46.8%) had no significant valve dysfunction [group ND], 25 (31.7%) had a predominant and significant (>mild) aortic stenosis [group AS], and 17 (21.5%) had a

predominant and significant (>mild) aortic regurgitation [group AR]. Baseline characteristics of these three BAV subgroups are presented in **Tableau 6-8**. The prevalence of patients with NC/C ratios > 2.0, 2.3 and 2.5 at end-systole and end-diastole (**Figure 6-4**) and as well as the prevalence of patients meeting the previously proposed criteria for LVNC (**Figure 6-3, Panel B**) were not statistically different between these three BAV subgroups.

Tableau 6-8 : Characteristics of subgroups of BAV patients.

	BAV with no aortic valve dysfunction (n=37)	BAV with AS (n=25)	BAV with AR (n=17)	P value
Age, years	36 [26-50] *	48 [37-58] *	36 [30-43]	0.03
Men, n (%)	25 (68)	13 (52)	14 (82)	0.12
Weight, kg	76 [67-89]	72 [59-77]	68 [65-95]	0.37
Height, m	1.71±0.10	1.66±0.08 ‡	1.76±0.08 ‡	0.008
BSA, m²	1.86±0.21	1.81±0.21	1.92±0.23	0.24
BMI, kg/m²	25.8 [23.8-28.3]	25.3 [23.2-26.9]	22.9 [21.7-29.1]	0.67
NYHA class III or IV, n (%)	1 (3)	0 (0)	0 (0)	0.52
ICD, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
Oral anticoagulation, n (%)	3 (8)	0 (0)	1 (6)	0.36
LVEDV, ml	164.7 [141.6-188.9] †	137.5 [116.4-166.0] ‡	219.9 [159.8-259.5] ‡‡	0.0001
LVESV, ml	58.6 [44.4-78.7] *	40.8 [26.4-52.3] *‡	85.0 [52.0-115.0] ‡	0.0001
LVEDVi, ml/m²	86.3 [78.1-98.5] †	73.4 [64.7-92.2] ‡	113.6 [89.7-124.1] ‡‡	0.0001
LVESVi, ml/m²	32.1 [27.6-39.8] *	22.4 [15.8-27.7] *‡	44.2 [31.0-52.7] ‡	0.0001
LVSV, ml	108.5 [83.8-121.9] †	98.8 [82.3-116.5] ‡	133.1 [97.2-151.9] ‡‡	0.01
LVSVi, ml/m²	54.7 [48.0-62.3] †	54.6 [46.5-63.1] ‡	68.4 [54.6-75.5] ‡‡	0.006
LVCO, l/min	7.0 [5.7-8.3] †	6.9 [6.0-7.8] ‡	8.8 [7.5-9.8] ‡‡	0.002
LVEF, %	61 [57-69] *	71 [67-75] *‡	62 [55-66] ‡	0.0001
LVM, g	134.1 [96.8-157.8] †	113.2 [92.5-153.1] ‡	165.5 [127.8-187.5] ‡‡	0.03
LVMi, g/m²	71.0 [58.3-79.5] †	63.4 [58.1-77.9] ‡	78.1 [72.1-94.2] ‡‡	0.03

*: p<0.05 between BAV with no aortic valve dysfunction and BAV with AS;

†: p<0.05 between BAV with no aortic valve dysfunction and BAV with AR;

‡: p<0.05 between BAV with AS and BAV with AR

AR, aortic regurgitation; AS, aortic stenosis; BAV, bicuspid aortic valve; BMI, body mass index; BSA, body surface area; CTL, control subjects; ICD, implanted cardioverter-defibrillator; LVCO, left ventricle cardiac output; LVEF, left ventricle ejection fraction; LVEDV, left ventricle end-diastolic volume; LVESV, left ventricle end-systolic volume; LVEDVi, LVEDV indexed by BSA; LVESVi, LVESV indexed by BSA; LVM, left ventricle mass; LVMi, LVM indexed by BSA; LVSV, left ventricle stroke volume; LVSVi, LVSV indexed by BSA.

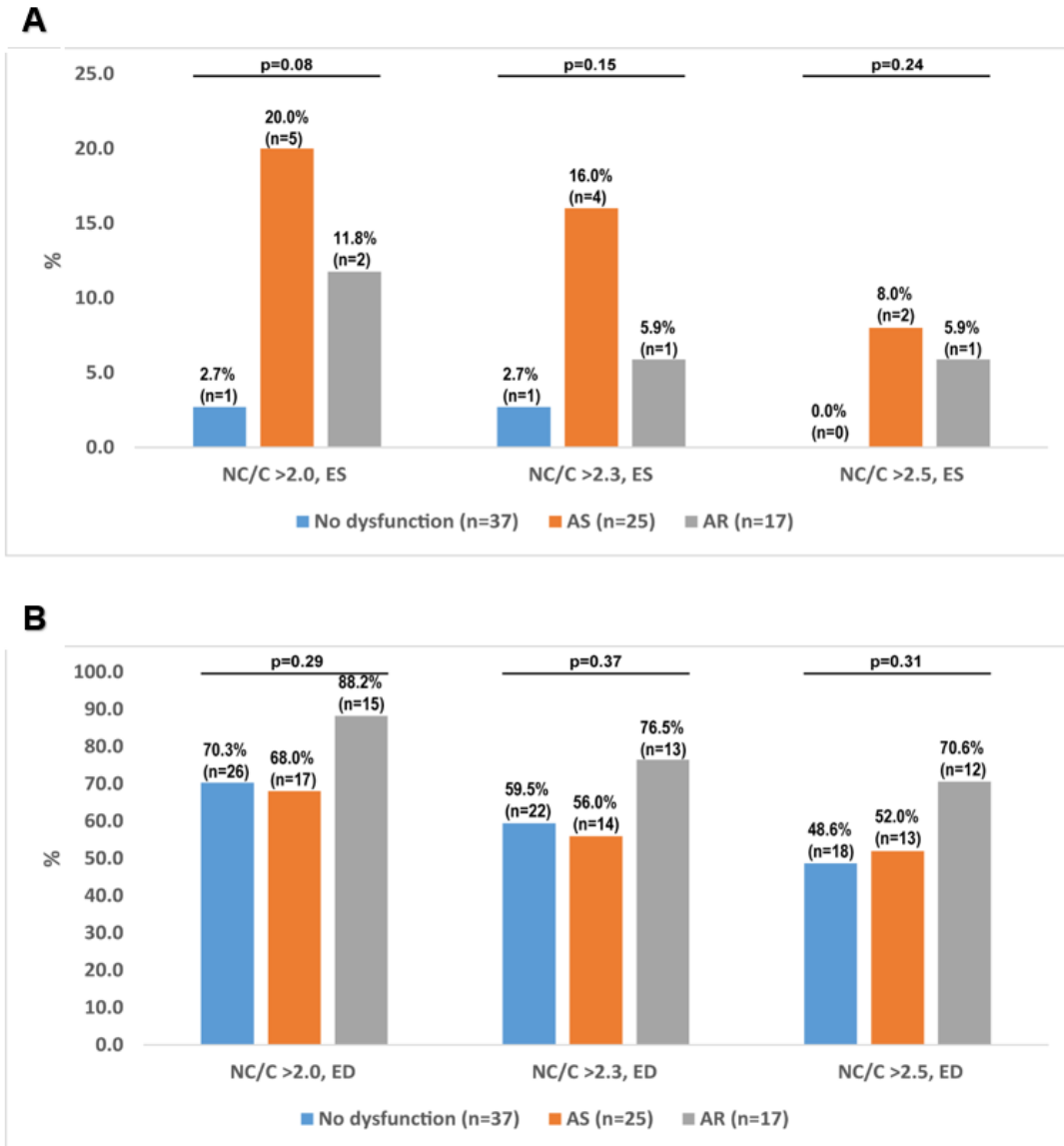


Figure 6-4 : Prevalence of BAV patients with a NC/C ratio >2.0, 2.3 and 2.5 according to the presence of valve dysfunction.

(A) BAV patients without dysfunction, with significant aortic stenosis and with significant aortic regurgitation, with a NC/C ratio superior to 2.0, 2.3 and 2.5 in systole.

(B) BAV patients without dysfunction, with significant aortic stenosis and with significant aortic regurgitation, with a NC/C ratio superior to 2.0, 2.3 and 2.5 in diastole. The number at the top of the bars are the number of patients in each subset.

AR, aortic regurgitation; AS, aortic stenosis; ED, end-diastole; ES, end-systole; NC/C, non-compacted/compacted myocardium ratio.

6.7.4. Adjustment for the prevalence of LVNC criteria

Logistic regression analyses were used to investigate the association between the aortic valve morphology (BAV vs Tricuspid Aortic Valve) and the presence of LVNC criteria according to the three methods. The results of the univariable and multivariable analyses are presented in **Tableau 6-9**.

In univariable analyses, BAV was associated with a lower likelihood of presenting LVNC according to Petersen et al. [OR=0.38, 95% CI (0.19-0.77) p=0.007] and to Fazio et al. [OR=0.34, 95% CI (0.17-0.68), p=0.002] LVNC criteria. In the multivariable model (Model #1, **Tableau 6-9**) adjusted for age and sex, BAV was significantly and inversely associated with the presence of Fazio et al. LVNC criterion [OR=0.40, 95% CI (0.17-0.91), p=0.03]. With further adjustment for valve dysfunction (stenosis or regurgitation more than mild) (Model #2, **Tableau 6-9**), BAV remained associated with a lower prevalence of LVNC using Fazio et al. criterion [OR=0.33, 95% CI (0.13-0.83), p=0.02]. Finally, with an adjustment for age, sex, valve dysfunction, indexed LVM (LVMI), indexed LVEDV (LVEDVi), and LVEF (Model #3, **Tableau 6-9**), BAV still remained inversely associated with Jenni et al. criterion (p=0.04), Fazio et al. criterion (p=0.004) and all three criteria (p=0.04).

Tableau 6-9 : Univariable and multivariable analyses of the association between BAV and LVNC criteria.

	Univariable analyses		Multivariable analyses					
	OR (95% CI)	P value	Model #1 OR (95% CI)	P value	Model #2 OR (95% CI)	P value	Model #3 OR (95% CI)	P value
<i>Jenni et al.</i> (NC/C >2.0, in systole) BAV	0.53 (0.21-1.32)	0.17	0.49 (0.14-1.69)	0.26	0.14 (0.02-1.24)	0.08	0.09 (0.01-0.87)	0.04
<i>Petersen et al.</i> (NC/C >2.3, in diastole) BAV	0.38 (0.19-0.77)	0.007	0.51 (0.22-1.21)	0.12	0.46 (0.18-1.21)	0.11	0.37 (0.13-1.06)	0.06
<i>Fazio et al.</i> (NC/C >2.5, in diastole) BAV	0.34 (0.17-0.68)	0.002	0.40 (0.17-0.91)	0.03	0.33 (0.13-0.83)	0.02	0.22 (0.08-0.62)	0.004
<i>All 3 criteria fulfilled</i> BAV	0.45 (0.17-1.18)	0.10	0.49 (0.14-1.70)	0.26	0.16 (0.02-1.37)	0.09	0.10 (0.01-0.94)	0.04

Model #1: adjusted for age, sex, BAV

Model #2: adjusted for age, sex, BAV, valve dysfunction

Model #3: adjusted for age sex, BAV, valve dysfunction, LVMi, LVEDVi, LVEF

BAV, bicuspid aortic valve; LVEF, left ventricle ejection fraction; LVEDVi, left ventricle end-diastolic volume indexed by BSA; LVMi, left ventricle mass indexed by BSA; NC/C, non-compacted/compacted myocardium ratio.

6.8. Discussion

The main findings of the present study are: i) Patients with a BAV do not meet LVNC criteria more often than healthy CTL, according to the NC/C ratio thresholds of three methods previously published in the literature; ii) There is no difference in the prevalence of LVNC criteria among BAV patients with no aortic valve dysfunction, significant aortic stenosis, and significant aortic regurgitation; iii) In multivariable analyses including potential confounders, BAV morphology was not associated with increased prevalence of LVNC criteria.

6.8.1. LVNC in the general population

LVNC is a rare cardiomyopathy. However, several studies showed that even in subjects without cardiovascular disease, a significant proportion met the current LVNC criteria. Forty-three percent (43%) of subjects without cardiac disease or hypertension fulfilled the criterion of Petersen et al. in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) (320) and 46.2% healthy volunteers in another study by André et al. (321) Likewise, Weir-McCall et al. (322) showed that 74% of subjects free of any cardiovascular disease fulfilled at least one of the four CMR diagnostic criteria they underwent in the study, with 62.8% meeting Petersen et al. criterion. These studies underline the poor specificity of the current diagnostic criteria for LVNC, and this lack of specificity results in over-diagnosis in normal individuals (322). Furthermore, there is a poor agreement between studies and between observers (323, 324).

6.8.2. BAV and LVNC

LVNC is a very rare entity, thus, it is difficult to assess its exact prevalence and it explains the different and variable values reported in the literature. The objective of the present study was not to determine the actual prevalence of LVNC in the BAV patients or in the CTL group but rather to determine if the prevalence of BAV patients meeting the LVNC criteria was higher than that in healthy CTL, as suggested by some studies (22, 23). The hypothesis that BAV subjects may present more LVNC than the general population is legitimate as both anomalies may be related to the NOTCH pathway (325, 326). In line of this hypothesis, some studies suggested that the prevalence of LVNC as assessed by echocardiography is higher in BAV subjects than in the general population (22, 23). However, these previous studies did not include a CTL group. The present study has the advantage of comparing BAV patients with a control group of healthy CTL, which, to our knowledge, is the first study to do so. The difference in age between BAV and CTL can be explained by the fact that CTL were recruited in a study that required an age between 18 and 35 years old as one of the inclusion criteria. The difference in male sex prevalence between the 2 groups can also be reasonably explained

by the fact that BAV is more prevalent in men than in women (48, 327). BAV subjects had higher LV volumes and mass than CTL subjects potentially because there are more men in BAV group but also because some of the BAV patients had significant aortic valve dysfunction (such as aortic regurgitation). According to the present study, there is no evidence that LVNC is more prevalent in BAV subjects than in the general population. Even when we adjusted for the differences between BAV and CTL, LVNC was not more frequent in BAV than in CTL. The multivariable analyses even revealed lower prevalence of LVNC criteria in the BAV versus the CTL. The potential factors that may have contributed to the lower prevalence of LVNC in the CTL subjects include: i) a potentially better visualization and delineation of the trabeculations in the CTL, ii) the younger age of the CTL subjects; iii) the larger LV pressure and volume overload related to aortic valve dysfunction in the BAV patients.

6.8.3. Limitations of the current methods used for identification of LVNC

Echocardiography and CMR are the most common imaging modalities used to diagnose LVNC. Several diagnostic methods and criteria have been described over the years, however, there is still no consensus about which method to adopt for each modality. Furthermore, the diagnostic parameters and criteria proposed in the literature are based on studies including relatively small sample size (180, 194-196, 328). LVNC is generally identified using the NC/C ratio and the thresholds that have been previously published. Jenni et al. used a NC/C ratio >2.0 in systole by echocardiography to define the presence of LVNC (180). This is the most frequently used method in clinical practice as echocardiography is the primary cardiac imaging modality. We used this method for our study, although it has not been previously validated for CMR. However, when using this method for both BAV patients and CTL, no difference was found with regards to the prevalence of LVNC. Petersen et al. (194) proposed a NC/C ratio >2.3 assessed by CMR in diastole to define LVNC, whereas Fazio et al. (195) used a NC/C ratio >2.5 in diastole by CMR. In our study, these criteria of Petersen et al. and Fazio et al. were met by a large number of BAV patients and even more by CTL. These findings as well as those of previous studies suggest that these criteria may be too sensitive (318, 321, 322). Further studies in large cohorts of patients are necessary to re-evaluate and eventually revise the criteria of LVNC especially for CMR.

Whether LVNC should be assessed in systole or in diastole is also still a matter of debate (189, 323, 329). While most of the current diagnostic criteria are assessed in diastole, Stacey et al. (330) are in favor of an assessment of NC/C ratio in systole as they reported that systolic criteria are associated with higher rate of events and lower LVEF and myocardial thickening; whereas with diastolic criteria, there was a trend for over-diagnosis of LVNC. Applying the three cut-off values of NC/C ratios (from

Jenni et al., Petersen et al. and Fazio et al.) to the end-diastolic values obviously led to an over-diagnosis of LVNC in the present study.

6.8.4. Clinical implications

Subjects of BAV are at increased risk of developing severe aortic valve dysfunction and/or aortopathy. These subjects thus require a life-long follow-up by Doppler-echocardiography and/or computed tomography. The results of this study suggest that subjects with BAV do not present more LVNC/hypertrabeculation than the healthy subjects free of cardiovascular disease or congenital anomaly. Hence, there is no evidence that BAV subjects may be at higher risk of developing LVNC cardiomyopathy compared to the general population. These results are re-assuring and suggest that systematic screening for LVNC by CMR is not necessary.

Moreover, current echocardiographic and CMR methods and criteria obviously lead to major over-diagnosis of LVNC. There is no gold-standard method to assess LVNC apart from ex-vivo tissue analyses, nevertheless, CMR may be the most accurate and reproducible imaging modality to assess LVNC as it has a high spatial resolution, therefore allowing a good delineation between the trabeculated and compacted layers. However, further studies in larger number of subjects are necessary to adjust and validate the NC/C ratios to accurately diagnose clinically significant LVNC and studies focusing on genetic susceptibility to LVNC may also play a crucial role.

6.8.5. Study limitations

The main limitations of the study are the retrospective design and the presence of differences in the baseline characteristics between BAV and healthy CTL. However, even after adjusting for these differences, BAV did not appear to be associated with higher likelihood of LVNC. In addition, the subjects with a BAV included patients with valve dysfunction. However, the presence of dysfunction, stenosis or regurgitation, did not significantly influence the distribution of LVNC among BAV patients. Furthermore, one may argue that our study could present a type II error and not detect a potential existing difference between BAV patients and healthy CTL. However, while applying the exact same methods to assess LVNC criteria in both BAV patients and CTL, the results persisted all along the analyses, showing that BAV patients do not present more LVNC criteria than CTL. Our study population consisted exclusively of Caucasian (French Canadian), so we could not investigate LVNC according to races/ethnicity. Finally, as only one observer did the analyses for LVNC, we could not evaluate the inter-observer measurement variability.

6.9. Conclusion

In this study, the proportion of BAV patients fulfilling the criteria for LVNC was not higher than that of healthy CTL. Therefore, this study refutes the hypothesis that BAV patients have more LVNC than the general population and are at higher risk for development of LVNC cardiomyopathy. These findings do not support systematic screening for LVNC in subjects with BAV.

6.10. Acknowledgements

We would like to thank Isabelle Fortin, Jocelyn Beauchemin, Céline Boutin, Louise Marois, Martine Poulin, Martine Parent, Michèle Cyr and Karine Bibeau, for their help in data collection and management.

6.11. Competing interests

The authors have reported no relationships relevant to the content of this paper to disclose.

Chapitre 7. Article de thèse 2 « Effect of Bicuspid Aortic Valve Phenotype on Progression of Aortic Stenosis »

Effect of Bicuspid Aortic Valve Phenotype on Progression of Aortic Stenosis

Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2020 Jul 1;21(7):727-734.

doi: 10.1093/ehjci/jeaa068

©2020 Oxford University Press

Mylène Shen, MSc¹; Lionel Tastet, MSc¹; Romain Capoulade, PhD²; Marie Arsenault, MD¹;
Élisabeth Bédard, MD¹; Marie-Annick Clavel, DVM, PhD¹; Philippe Pibarot, DVM, PhD¹.

¹ Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec-Université Laval / Quebec Heart & Lung Institute-Laval University, Quebec City, Quebec, Canada.

² l'institut du thorax, INSERM, CNRS, CHU Nantes, UNIV Nantes, Nantes, France

7.1. Résumé

OBJECTIF: Comparer la progression de la sténose aortique (SA) chez des patients avec une valve aortique bicuspidie (BAV) ou une valve aortique tricuspide (TAV).

MÉTHODES ET RÉSULTATS: Cent quarante-et-un patients avec une SA légère à modérée, recrutés prospectivement dans l'étude PROGRESSA, ont été inclus dans cette sous-analyse. Les caractéristiques cliniques de base, d'échocardiographie Doppler et de tomodensitométrie ont été comparées entre les patients avec BAV (n=32) et ceux avec TAV (n=109). La progression hémodynamique (vélocité transaortique maximale [V_{max}] et gradient de pression transvalvulaire moyen [GM]) et anatomique (densité de calcification valvulaire aortique [AVCd] et ratio de densité de calcification valvulaire aortique [ratio AVCd]) de la SA après un suivi de 2 ans était comparée entre les 2 phénotypes valvulaires. Le taux de progression à 2 ans de la V_{max} était de : 16 [-0 ; 40] vs. 17 [3 ; 35] cm/s, $p=0.95$; celui du GM était de : 1.8 [-0.7 ; 5.8] vs. 2.6 [0.4 ; 4.8] mm Hg, $p=0.56$; celui de l'AVCd était de : 32 [2 ; 109] vs. 52 [25 ; 85] AU/cm², $p=0.15$; et celui du ratio AVCd était de : 0.08 [0.01 ; 0.23] vs. 0.12 [0.06 ; 0.18], $p=0.16$ chez les patients avec BAV vs. TAV. Dans les analyses univariées, la BAV n'était pas associée avec la progression de la SA (tous les $p \geq 0.26$). Cependant, après ajustement supplémentaire pour l'âge, la sévérité de base de la SA et les différents facteurs de risque (le sexe, l'histoire d'hypertension, le niveau de créatinine, le diabète, le syndrome métabolique), la BAV était indépendamment associée avec une progression hémodynamique (V_{max} : $\beta=0.31$, $p=0.02$) et anatomique (AVCd : $\beta=0.35$, $p=0.003$ et ratio AVCd : $\beta=0.26$, $p=0.03$) plus rapide de la SA.

CONCLUSIONS: Chez des patients avec une SA légère à modérée, les patients avec BAV ont une progression hémodynamique et anatomique plus rapide de leur SA comparativement à des patients avec TAV d'âge et de profil de risque similaires. Cette étude souligne l'importance et la nécessité de surveiller étroitement les patients avec une BAV et de contrôler et traiter adéquatement leurs facteurs de risque.

Clinical Trial Registration: URL: <https://clinicaltrials.gov> Unique identifier: NCT01679431

MOTS-CLÉS: sténose aortique, valve aortique bicuspidie, valve aortique tricuspide, progression hémodynamique, calcification valvulaire aortique, progression anatomique

7.2. Abstract

AIMS: To compare the progression of aortic stenosis (AS) in patients with bicuspid aortic valve (BAV) or tricuspid aortic valve (TAV).

METHODS AND RESULTS: One hundred and forty-one patients with mild-to-moderate AS, recruited prospectively in the PROGRESSA study, were included in this sub-analysis. Baseline clinical, Doppler echocardiography and multidetector computed tomography characteristics were compared between BAV (n=32) and TAV (n=109) patients. The 2-year hemodynamic (i.e. peak aortic jet velocity [V_{peak}] and mean transvalvular gradient [MG]) and anatomic (i.e. aortic valve calcification density [AVCd] and aortic valve calcification density ratio [AVCd ratio]) progression of AS were compared between the two valve phenotypes.

The 2-year progression rate of V_{peak} was: 16 [-0 ; 40] vs. 17 [3 ; 35] cm/s, $p=0.95$; of MG was: 1.8 [-0.7 ; 5.8] vs. 2.6 [0.4 ; 4.8] mm Hg, $p=0.56$; of AVCd was: 32 [2 ; 109] vs. 52 [25 ; 85] AU/cm², $p=0.15$; and of AVCd ratio was: 0.08 [0.01 ; 0.23] vs. 0.12 [0.06 ; 0.18], $p=0.16$ in patients with BAV vs. TAV. In univariable analyses, BAV was not associated with AS progression (all, $p \geq 0.26$). However, with further adjustment for age, AS baseline severity and several risk factors (i.e. sex, history of hypertension, creatinine level, diabetes, metabolic syndrome), BAV was independently associated with faster hemodynamic (V_{peak} : $\beta=0.31$, $p=0.02$) and anatomic (AVCd: $\beta=0.35$, $p=0.003$ and AVCd ratio: $\beta=0.26$, $p=0.03$) progression of AS.

CONCLUSIONS: In patients with mild-to-moderate AS, patients with BAV have faster hemodynamic and anatomic progression of AS when compared to TAV patients with similar age and risk profile. This study highlights the importance and necessity to closely monitor patients with BAV and to adequately control and treat their risk factors.

Clinical Trial Registration: URL: <https://clinicaltrials.gov> Unique identifier: NCT01679431

KEY WORDS: aortic stenosis, bicuspid aortic valve, tricuspid aortic valve, hemodynamic progression, aortic valve calcification, anatomic progression

7.3. Abbreviations

AS: aortic stenosis

AVA: aortic valve area

AVAi: aortic valve area indexed by body surface area

AVC: aortic valve calcification

AVCd: aortic valve calcification indexed by the left ventricular outflow tract area

AVR: Aortic valve replacement

BAV: bicuspid aortic valve

LVOT: left ventricular outflow tract area

MDCT: multidetector computed tomography

MG: mean transvalvular gradient

TAV: tricuspid aortic valve

V_{peak} : peak aortic jet velocity

7.4. Introduction

Calcific aortic valve stenosis (AS) is the most common valvular heart disease and the third most common cardiovascular disease in high-income countries. AS is characterized by a progressive thickening and remodeling of the valvular leaflets and the development and accumulation of fibro-calcific deposits in the leaflets over time (9). In high-income countries, the main aetiologies of AS are calcific disease on a tricuspid aortic valve (TAV) and on congenital anomalies of the aortic valve, essentially bicuspid aortic valves (BAV) (209). BAV is the most frequent congenital heart disease, with a prevalence of 1-2% in the general population, and constitutes a strong risk factor for the development of aortic valve diseases, particularly AS (4, 11, 331). Subjects with BAV generally develop AS more frequently and earlier than subjects with TAV (10 to 20 years earlier) (126, 140), and are at higher risk for an aortic valve intervention during their lifetime, with nearly 50% of them requiring aortic valve replacement (AVR) because of development of severe AS (9).

The progression rate of AS is highly variable from one patient to another, even if several risk factors have been found to be associated with faster progression of AS (9, 91, 106, 108, 109, 332-334).

The impact of the aortic valve phenotype (i.e. BAV vs. TAV) on progression of AS severity has not been systematically reported (335-337) and has been examined in few studies (289, 290, 293, 338). In the current study, we thus aimed to assess the anatomic and hemodynamic progression of AS in patients with BAV and patients with TAV.

7.5. Methods

7.5.1. Study population

The study population consisted of patients prospectively recruited in the PROGRESSA (Metabolic Determinants of the Progression of Aortic Stenosis) study (ClinicalTrials.gov #NCT01679431), a prospective longitudinal and observational cohort study aiming at determining the predictors of AS progression. Patients were included in the PROGRESSA study if they were at least 18 years old and had AS defined by a peak aortic jet velocity (V_{peak}) >2 m/s. They were excluded if they had a left ventricular ejection fraction (LVEF) $<50\%$, an aortic or mitral regurgitation $>\text{mild}$, a concomitant mitral stenosis, a previous intervention on the aortic or mitral valve, and if they were pregnant or lactating.

From April 2005 to October 2018, 343 patients with AS were recruited. Among those patients, 141 patients with mild to moderate AS and at least 2 years of follow-up were included in the present sub-

analysis of the PROGRESSA study. These 141 patients underwent both a comprehensive Doppler echocardiography and MDCT at baseline and at 2-year follow-up, to assess progression of both hemodynamic and anatomic severity of AS. Doppler echocardiography and MDCT exams were done within a period of 3 months from each other.

This study was approved by the institutional review board (Ethics Committee of the Quebec Heart and Lung Institute) and all participants signed a written informed consent at the time of inclusion.

7.5.2. Clinical data

Clinical data included age, sex, body surface area (BSA), systolic and diastolic blood pressures, heart rate, hypertension, dyslipidemia, diabetes, coronary artery disease, history of smoking, metabolic syndrome (339), and creatinine level.

7.5.3. Doppler echocardiography data

All Doppler echocardiography exams were performed with a Philips iE33 or EPIQ 7 ultrasound system and analyzed according to the current echocardiographic recommendations (209). Aortic valve phenotype was assessed in the parasternal short-axis view. Left ventricular outflow tract (LVOT) diameter was measured at the insertion of the leaflets in a zoom of the parasternal long-axis view and used to calculate the LVOT area. Stroke volume was obtained by multiplying the LVOT area by the velocity time integral measured by pulsed wave Doppler in the LVOT. Stroke volume was indexed to BSA to obtain stroke volume index. The transvalvular flow rate was calculated by dividing the stroke volume by the left ventricular ejection time. LVEF was calculated with Simpson's biplane method. AS hemodynamic severity was assessed with the following hemodynamic parameters: V_{peak} measured by continuous wave Doppler, mean transvalvular gradient (MG) calculated by the modified Bernoulli equation, and aortic valve area (AVA) calculated by the standard continuity equation. The dimensionless index was calculated as the ratio of the velocity time integral of the LVOT flow on the velocity time integral of the aortic valve flow.

7.5.4. MDCT data

Non-contrast MDCT exams were performed with a dual-source MDCT scanner (Siemens SOMATOM Definition or a Philips iCT) to assess the anatomic severity and progression of AS. All exams were acquired and analyzed by trained technicians who were blinded to the clinical and Doppler echocardiography data of the patients. Acquisition and interpretation followed a protocol that was previously described (25). Briefly, a scan run consisted of a prospective acquisition of contiguous transverse slices, with a thickness of 3 mm and triggered at 60%–80% of the ECG R-to-

R wave interval. Image analyses were performed offline on dedicated workstations with validated software (Aquarius iNtuition, TeraRecon). Aortic valve calcification (AVC) was measured using the Agatston method (218) and results were expressed in arbitrary units (AU). For this measurement, particular attention was paid to exclude any calcification from the aorta wall, the mitral valve annulus or the coronary arteries, so that AVC only included calcification of the aortic valve leaflets. Calcification was defined as four adjacent pixels with density >130 Hounsfield units. AVC load was summated from all contiguous MDCT planes and was expressed as an absolute value or as AVC density (AVC indexed by the LVOT area obtained by Doppler echocardiography, [AVCd]). Previously validated sex-specific thresholds were used to define severe AVC (2065 AU in men and 1274 AU in women) and severe AVCd (476 AU/cm² in men and 292 AU/cm² in women) (25). Furthermore, in order to standardize for sex differences in the assessment of anatomic progression, AVC ratio and AVCd ratio were also calculated as follows: for AVC ratio, AVC/2065 in men and AVC/1274 in women; and for AVCd ratio, AVCd/476 in men and AVCd/292 in women. Total radiation exposure related to this study was estimated to be <4 mSV.

7.5.5. Study endpoints

The primary endpoint was the 2-year hemodynamic (i.e. progression of the hemodynamic parameters: V_{peak} , MG) and anatomic (i.e. progression of the anatomic parameters: AVC, AVCd, AVC ratio, AVCd ratio) progression of AS which was assessed by subtracting the baseline measurement from the 2-year follow-up measurement. The secondary endpoint was the occurrence of the composite of AVR or all-cause mortality between baseline and last follow-up.

7.5.6. Statistical analysis

Continuous variables were expressed as mean \pm standard deviation or as median [25th; 75th percentile] and categorical variables were expressed as n (%). Continuous variables were tested for normality of distribution with a Shapiro-Wilk test and comparisons between BAV and TAV patients were done with Student t tests for variables following a normal distribution and with Wilcoxon-Mann-Whitney tests for variables not following a normal distribution. Comparisons between BAV and TAV patients for the categorical variables were done with a χ^2 test or a Fisher's exact test as appropriate.

To determine if BAV was associated with a faster hemodynamic and/or anatomic progression of AS, univariable and multivariable linear regression analyses were used. Variables were included in the multivariable models if they were clinically relevant or reached a $p < 0.10$ in univariable analyses. In those univariable and multivariable analyses, AVC and AVCd were normalized with a square root transformation and creatinine level was normalized with a logarithmic transformation. The composite

event endpoint was reported and compared between BAV and TAV patients using a log-rank test. A multivariable Cox proportional hazards model was performed to assess the independent association between BAV and the composite endpoint.

Statistical analyses were performed with IBM SPSS Statistics for Windows, version 25 (IBM Corp., Armonk, N.Y., USA) and a p value <0.05 was considered as statistically significant.

7.6. Results

7.6.1. Baseline Characteristics of the Study Population

The baseline clinical, Doppler echocardiography and MDCT data are presented in **Tableau 7-1**. Of the 141 patients, 32 (23 %) had BAV and 109 (77 %) had TAV, and 106 (75 %) presented a mild AS, while the remaining 35 (25 %) had a moderate AS. As expected, patients with BAV were much younger (49 ± 12 vs. 70 ± 7 years old, $p < 0.0001$) and had less risk factors and comorbidities (all, $p \leq 0.02$) than patients with TAV. Furthermore, patients with BAV had a lower level of creatinine ($75 [62 ; 84]$ vs $82 [73 ; 97]$ $\mu\text{mol/l}$, $p = 0.02$), and had a trend toward lower prevalence of metabolic syndrome (22 vs. 39 %, $p = 0.07$) than patients with TAV.

At baseline, patients with BAV had a higher MG ($17.0 [14.7 ; 21.8]$ vs. $14.4 [12.5 ; 18.0]$ mm Hg, $p = 0.006$) and a higher transvalvular flow rate ($256 [204 ; 292]$ vs. $228 [205 ; 257]$ ml/s, $p = 0.02$) than patients with TAV. However, the AVA, indexed AVA, and thus AS severity grade were similar in both groups (**Tableau 7-1**).

There were no statistically significant differences between patients with BAV and TAV regarding the baseline anatomic severity of AS (baseline AVC, AVCd, AVC ratio and AVCd ratio, all $p \geq 0.09$). Patients with BAV had a higher proportion of severe AVC score (13 vs. 3 %, $p = 0.047$), but when AVC was indexed to LVOT area (AVCd), the proportion of patients with a severe AVCd was similar in both groups (9 vs. 5 % respectively for BAV and TAV, $p = 0.38$).

Tableau 7-1 : Baseline characteristics of the patients with a tricuspid aortic valve and bicuspid aortic valve.

	TAV, N=109 (77%)	BAV, N=32 (23%)	P value
Clinical data			
Age, years	70 ± 7	49 ± 12	< 0.0001
Male, n (%)	88 (81)	22 (69)	0.15
Body surface area, m ²	1.91 ± 0.19	1.86 ± 0.20	0.16
SBP, mmHg	141 ± 18	132 ± 19	0.02
DBP, mmHg	76 ± 9	79 ± 8	0.04
HR, bpm	63 ± 11	68 ± 13	0.08
Hypertension, n (%)	91 (84)	8 (25)	< 0.0001
Dyslipidemia, n (%)	83 (76)	8 (25)	< 0.0001
Diabetes, n (%)	29 (27)	2 (6)	0.02
Metabolic syndrome, n (%)	43 (39)	7 (22)	0.07
CAD, n (%)	47 (43)	0 (0)	< 0.0001
History of smoking, n (%)	77 (71)	20 (63)	0.38
Creatinine, µmol/l	82 [73 ; 97]	75 [62 ; 84]	0.02
Doppler echocardiography data			
LVOT diameter, mm	22.0 ± 1.7	23.0 ± 2.7	0.14
Baseline V _{peak} , cm/s	258 [235 ; 286]	268 [249 ; 302]	0.10
Baseline MG, mm Hg	14.4 [12.5 ; 18.0]	17.0 [14.7 ; 21.8]	0.006
Baseline AVA, cm ²	1.25 [1.10 ; 1.43]	1.23 [1.04 ; 1.45]	0.91
Baseline AVAi, cm ² /m ²	0.65 [0.56 ; 0.74]	0.67 [0.59 ; 0.74]	0.41
Baseline dimension less index	0.33 ± 0.07	0.31 ± 0.06	0.08
LVEF, %	64 ± 5	65 ± 4	0.90
Stroke volume index, ml/m ²	40.7 [36.5 ; 44.4]	43.0 [39.2 ; 45.8]	0.06
Baseline Q _{mean} , ml/s	228 [205 ; 257]	256 [204 ; 292]	0.02
Baseline LVET, ms	338 ± 31	318 ± 27	0.002
Baseline AS Hemodynamic Severity			
Mild, n (%)	85 (78)	21 (66)	0.16
Moderate, n (%)	24 (22)	11 (34)	
Multidetector computed tomography data			
Baseline AVC, AU	571 [320 ; 938]	411 [95 ; 1280]	0.17
Baseline AVCd, AU/cm ²	151 [95 ; 224]	108 [26 ; 323]	0.09
Baseline AVC ratio	0.29 [0.18 ; 0.46]	0.24 [0.05 ; 0.62]	0.32
Baseline AVCd ratio	0.34 [0.21 ; 0.50]	0.26 [0.05 ; 0.68]	0.19
Severe AVC at baseline, n (%)	3 (3)	4 (13)	0.047
Severe AVCd at baseline, n (%)	5 (5)	3 (9)	0.38

Statistically significant p values are highlighted in bold.

AVA, aortic valve area ; AVAi, aortic valve area indexed by body surface area ; AVC, aortic valve calcification ; AVCd, aortic valve calcification indexed by LVOT area ; BAV, bicuspid aortic valve ; CAD, coronary artery disease ; DBP, diastolic blood pressure ; HR, heart rate ; LVEF, left ventricular ejection fraction ; LVET, left ventricular ejection time ; LVOT, left ventricular outflow tract ; MG, mean transvalvular gradient ; Q_{mean}, transvalvular flow rate ; SBP, systolic blood pressure ; TAV, tricuspid aortic valve ; V_{peak}, peak aortic jet velocity.

7.6.2. Hemodynamic and Anatomic Progression of AS Severity in BAV vs. TAV

Progression of hemodynamic and anatomic parameters of AS severity are presented in **Tableau 7-2**.

Tableau 7-2 : Hemodynamic and anatomic progression data in patients with tricuspid aortic valve and bicuspid aortic valve over a 2-year follow-up.

	TAV N=109 (77%)	BAV N=32 (23%)	P value
Doppler echocardiography data			
2-year V_{peak} progression, cm/s	17 [3 ; 35]	16 [-0 ; 40]	0.95
2-year MG progression, mm Hg	2.6 [0.4 ; 4.8]	1.8 [-0.7 ; 5.8]	0.56
2-year AVA progression, cm^2	-0.10 [-0.19 ; 0.00]	-0.08 [-0.19 ; 0.01]	0.46
2-year AVAi progression, cm^2/m^2	-0.05 [-0.10 ; 0.01]	-0.06 [-0.09 ; 0.02]	0.66
2-year change in stroke volume index, ml/m^2	-0.1 [-2.9 ; 2.8]	-1.0 [-2.9 ; 3.5]	0.93
2-year change in dimension less index	-0.03 ± 0.04	-0.03 ± 0.04	0.91
2-year change in Q_{mean} , ml/s	1.3 [-17.8 ; 14.8]	-1.4 [-15.4 ; 18.6]	0.97
Multidetector computed tomography data			
2-year AVC progression, AU	187 [79 ; 326]	128 [9 ; 457]	0.30
2-year AVCd progression, AU/cm^2	52 [25 ; 85]	32 [2 ; 109]	0.15
2-year AVC ratio progression	0.10 [0.05 ; 0.18]	0.08 [0.01 ; 0.26]	0.37
2-year AVCd ratio progression	0.12 [0.06 ; 0.18]	0.08 [0.01 ; 0.23]	0.16
Severe AVC at follow-up, n (%)	6 (6)	7 (22)	0.005
Severe AVCd at follow-up, n (%)	11 (10)	6 (19)	0.19

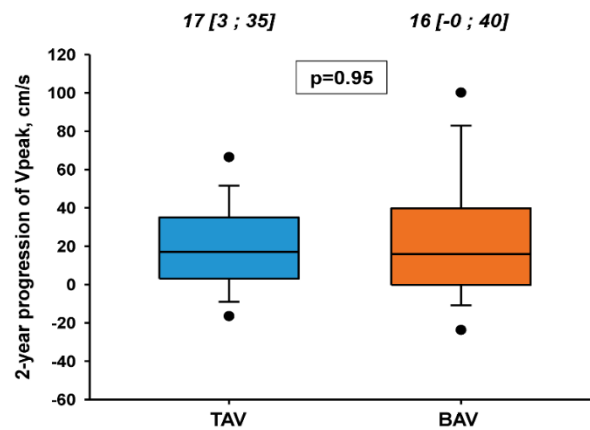
Statistically significant p values are highlighted in bold.

AVA, aortic valve area ; AVAi, aortic valve area indexed by body surface area ; AVC, aortic valve calcification ; AVCd, aortic valve calcification indexed by LVOT area ; BAV, bicuspid aortic valve ; LVET, left ventricular ejection time ; MG, mean transvalvular gradient ; Q_{mean} , transvalvular flow rate ; TAV, tricuspid aortic valve ; V_{peak} , peak aortic jet velocity.

Progression of Hemodynamic Severity

The 2-year progression rates of hemodynamic parameters of AS severity were similar between patients with BAV and TAV, whether V_{peak} , MG, AVA or AVAi was used as a hemodynamic parameter (all, $p \geq 0.46$). The 2-year progression of V_{peak} was 16 [-0 ; 40] vs. 17 [3 ; 35] cm/s respectively for patients with BAV and TAV ($p=0.95$, **Figure 7-1, A**) and the 2-year progression for MG was 1.8 [-0.7 ; 5.8] vs. 2.6 [0.4 ; 4.8] mm Hg respectively for patients with BAV and TAV ($p=0.56$, **Figure 7-1, B**).

(A)



(B)

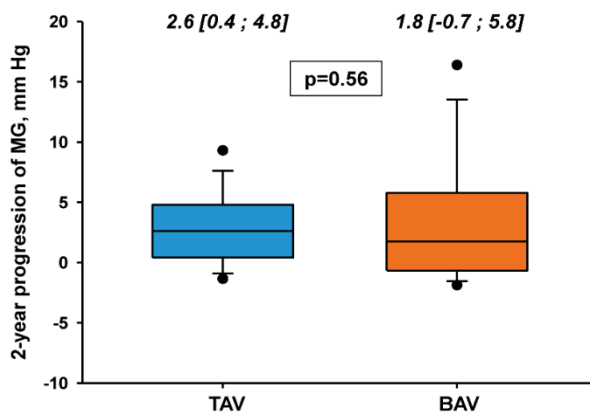


Figure 7-1 : Two-year hemodynamic progression of aortic stenosis in patients with tricuspid aortic valve and bicuspid aortic valve.

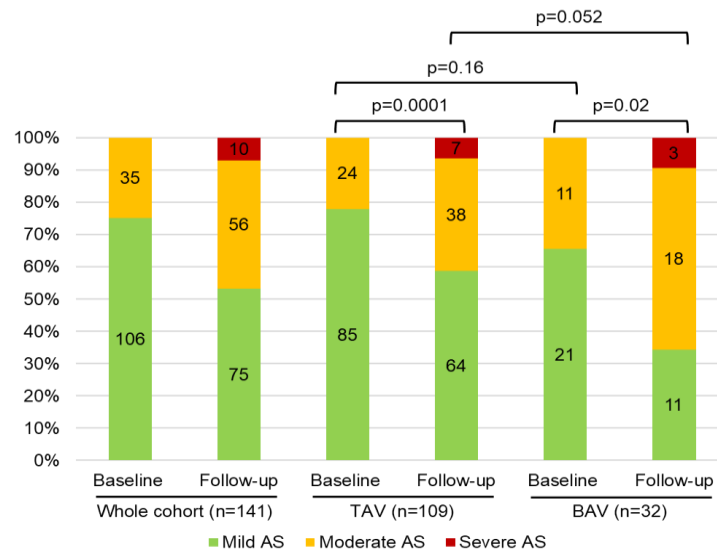
(A) Two-year peak aortic jet velocity (V_{peak}) progression.

(B) Two-year mean transvalvular gradient (MG) progression.

The box shows 25th and 75th percentiles, the median line shows the median value, error bars the 10th and 90th percentiles; circles are outliers. The numbers at the top of the graph are median [25th-75th percentiles].

At 2-year follow-up, 75 (53 %) patients remained with a mild AS, while 56 (40 %) progressed to a moderate AS and 10 (7 %) to a severe AS (**Figure 7-2, A**). There was a trend for higher proportion of patients who progressed to higher class of severity in BAV vs. TAV (41% vs. 26%; $p=0.10$) (**Figure 7-2, B**) and for higher proportion of moderate or greater AS severity at 2-year follow-up (66% vs. 41%; $p=0.052$) (**Figure 7-2, A**).

(A)



(B)

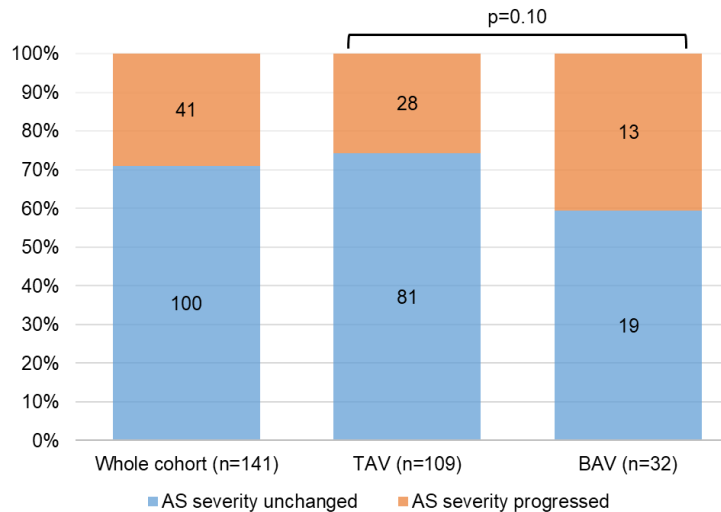


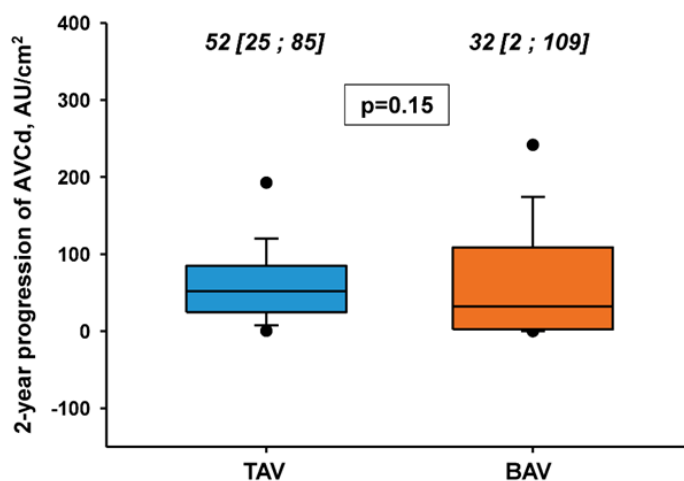
Figure 7-2 : Proportion and distribution of patients with a mild, moderate or severe aortic stenosis at baseline and 2-year follow up according to hemodynamic severity (A) and proportion of patients progressing in aortic stenosis severity grade (from mild to moderate, mild to severe or moderate to severe) from baseline to follow-up (B).

The numbers in the boxes are number of patients in each group.

Progression of Anatomic Severity

The 2-year progression of anatomic severity of AS was also similar between the two valve phenotypes: AVCd progression: 32 [2 ; 109] vs. 52 [25 ; 85] AU/cm² ; p=0.15, respectively for patients with BAV and TAV (Figure 7-3, A); AVCd ratio progression: 0.08 [0.01 ; 0.23] vs. 0.12 [0.06 ; 0.18] ; p=0.16 (Figure 7-3, B).

(A)



(B)

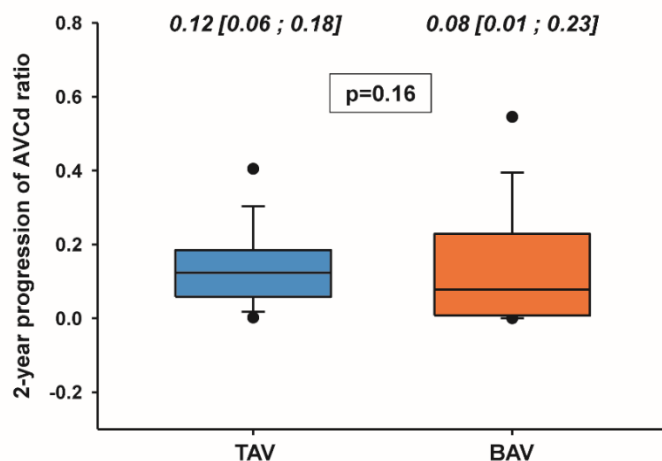


Figure 7-3 : Two-year anatomic progression of aortic stenosis in patients with tricuspid aortic valve and bicuspid aortic valve.

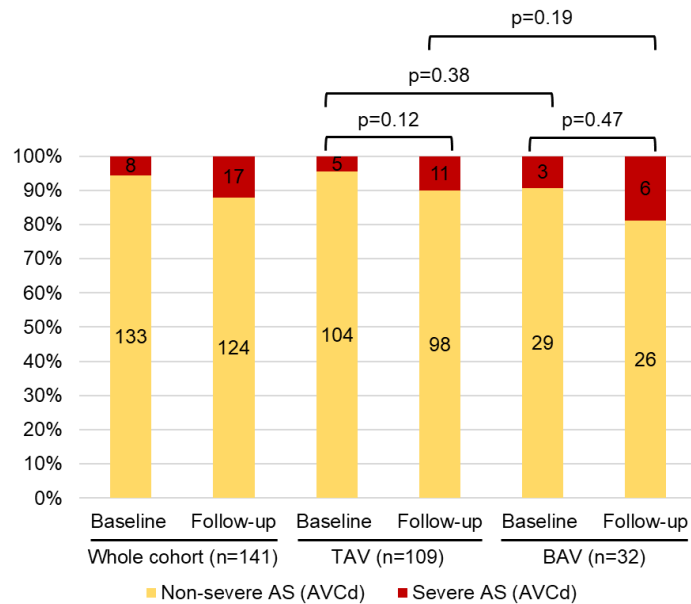
(A) Two-year aortic valve calcification density (AVCd) progression.

(B) Two-year aortic valve calcification density ratio (AVCd ratio) progression.

The box shows 25th and 75th percentiles, the median line shows the median value, error bars the 10th and 90th percentiles; circles are outliers. The numbers at the top of the graph are median [25th-75th percentiles].

The proportion of patients reaching a severe AVC score at 2-year follow-up was higher in the BAV group compared to the TAV group (22% vs. 6%, $p=0.005$); but using AVCd, this proportion was not significantly different (19% vs. 10%, $p=0.19$) (Figure 7-4, A). The proportion of patients who progressed to a severe AVCd in BAV vs. TAV was also not significantly different (9% vs. 6%, $p=0.42$) (Figure 7-4, B).

(A)



(B)

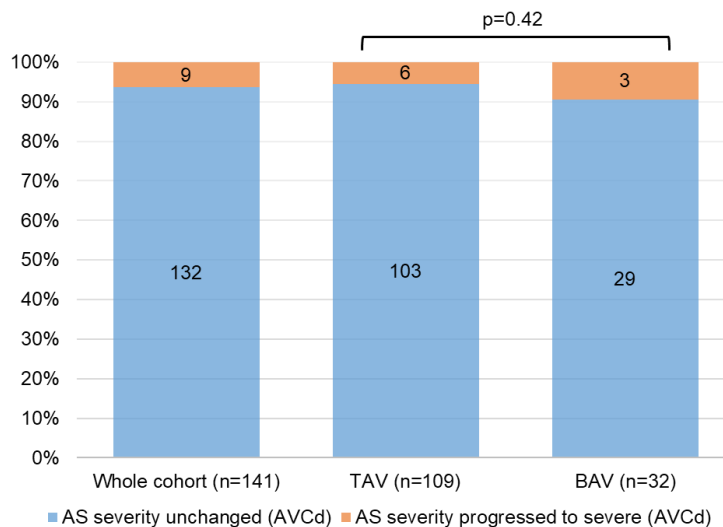


Figure 7-4 : Proportion and distribution of patients with a non-severe or severe aortic stenosis at baseline and 2-year follow up according to anatomic severity (A) and proportion of patients progressing from non-severe to severe aortic stenosis (from non-severe AVCd to severe AVCd) from baseline to follow-up (B).

The numbers in the boxes are number of patients in each group.

Among the 32 patients with BAV, 24 (75%) had a raphe and 8 (25%) had no raphe. The hemodynamic and anatomic progression of AS was similar between both subgroups (2-year V_{peak} progression: 16 [5 ; 40] vs 9 [-6 ; 42] cm/s, $p=0.59$; 2-year MG progression: 1.7 [-0,4 ; 5.8] vs 1.8 [-1,3 ; 5.2] mm Hg, $p=0.59$; 2-year AVCd progression: 33 [3 ; 109] vs 40 [0 ; 162] AU/cm², $p=0.91$; 2-year AVCd ratio progression was of: 0.08 [0.01 ; 0.23] vs 0.10 [0.00 ; 0.34], $p=0.90$ in raphe vs. no raphe BAV subgroups).

7.6.3. Association of BAV with Progression of AS after Adjustment for Age and Risk Factors

In univariable analyses, BAV was not associated with the progression of neither hemodynamic (i.e. V_{peak} and MG progression, all $p \geq 0.60$) nor anatomic parameters (i.e. AVC, AVC ratio, AVCd and AVCd ratio progression, all $p \geq 0.26$) of AS severity (**Tableau 7-3**).

Tableau 7-3 : Univariable and multivariable analyses of the association between BAV and hemodynamic and/or anatomic progression of aortic stenosis.

	Univariable		Model 1*		Model 2†	
	Standardized beta	P value	Standardized beta	P value	Standardized beta	P value
<i>Hemodynamic progression of aortic stenosis</i>						
• <u>2-year V_{peak} progression (cm/s)</u>						
BAV	0.04	0.60	0.28	0.02	0.31	0.02
• <u>2-year MG progression (mm Hg)</u>						
BAV	0.02	0.82	0.23	0.06	0.18	0.16
<i>Anatomic progression of aortic stenosis</i>						
• <u>2-year AVC progression (AU)</u>						
BAV	0.09	0.27	0.40	0.001	0.36	0.002
• <u>2-year AVC ratio progression</u>						
BAV	0.10	0.26	0.42	0.0004	0.35	0.003
• <u>2-year AVCd progression (AU/cm²)</u>						
BAV	-0.02	0.78	0.29	0.01	0.26	0.03
• <u>2-year AVCd ratio progression</u>						
BAV	-0.02	0.80	0.32	0.006	0.26	0.03

Statistically significant p values are highlighted in bold.

* adjusted for: age

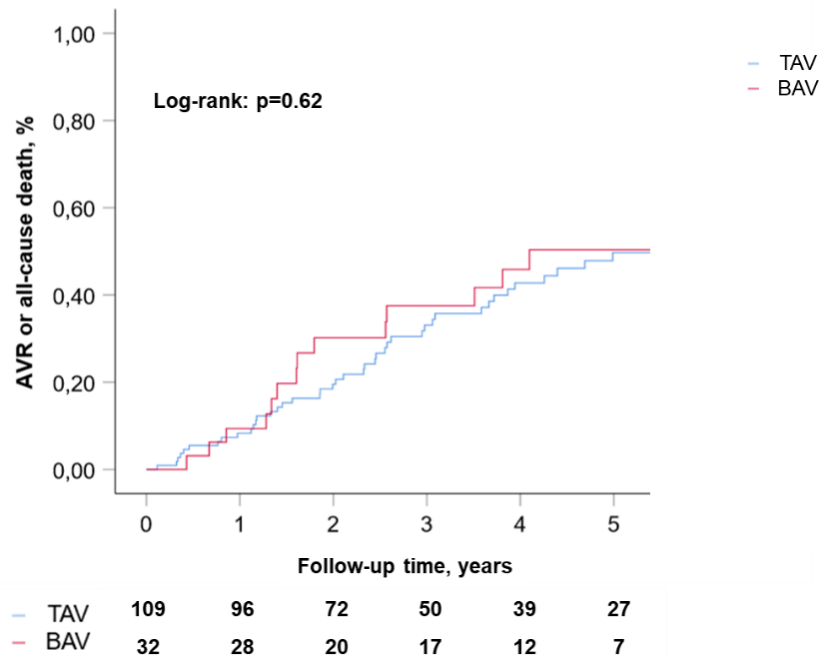
† adjusted for: age, baseline severity (V_{peak} or MG or AVC or AVC ratio or AVCd or AVCd ratio, as appropriate), male sex, history of hypertension, creatinine level, diabetes, metabolic syndrome

When adjusted for age, BAV became significantly associated with the progression of V_{peak} (standardized $\beta=0.28$, $p=0.02$), AVC (standardized $\beta=0.40$, $p=0.001$), AVC ratio (standardized $\beta=0.42$, $p=0.0004$), AVCd (standardized $\beta=0.29$, $p=0.01$), AVCd ratio (standardized $\beta=0.32$, $p=0.006$) [Model 1] (**Tableau 7-3**). After further adjustment for baseline AS severity, male sex, hypertension, creatinine level, diabetes and metabolic syndrome, BAV remained significantly associated with the progression of V_{peak} (standardized $\beta=0.31$, $p=0.02$), the progression of AVC (standardized $\beta=0.36$, $p=0.002$), the progression of AVC ratio (standardized $\beta=0.35$, $p=0.003$), the progression of AVCd (standardized $\beta=0.26$, $p=0.03$), and the progression of AVCd ratio (standardized $\beta=0.26$, $p=0.03$) (**Tableau 7-3**).

7.6.4. Association of BAV with Aortic Valve Replacement or All-Cause Mortality

The mean follow-up duration was similar in BAV vs. TAV (3.2 ± 1.9 vs. 3.2 ± 2.0 years, $p=0.89$). During this period, there were 64 events (AVR [n=55] or all-cause mortality [n=9]): 16 (50%) in patients with BAV and 48 (44%) in patients with TAV. In univariable analyses, there were no differences in terms of occurrence of events between the two groups of patients (log-rank test $p=0.62$) (**Figure 7-5, A**). However, in a Cox proportional hazards model adjusted for age, sex, hypertension, diabetes and creatinine level, BAV was associated with a higher incidence of the composite of AVR and death (HR: 2.88, 95%CI: 1.12-7.41, $p=0.03$) (**Figure 7-5, B**).

(A)



(B)

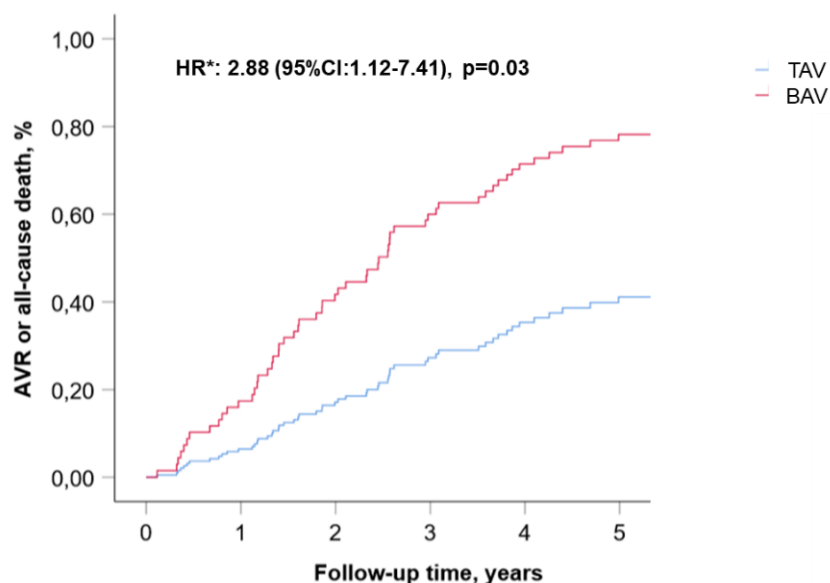


Figure 7-5 : Unadjusted (A) and adjusted (B) Kaplan-Meier curves censored at time of aortic valve replacement (AVR) or all-cause death according to aortic valve phenotype (BAV vs. TAV). *HR obtained by Cox multivariable analysis and adjusted for age, sex, hypertension, diabetes and creatinine level.

7.7. Discussion

The main findings of the current study are that: 1) Patients with BAV and mild-to-moderate AS had similar 2-year progression rates of anatomic and hemodynamic severity of AS, compared to TAV patients; 2) However, after adjusting for age and cardiovascular risk factors, BAV phenotype was independently associated with faster progression of AS severity and higher occurrence of AS-related clinical events, i.e. AVR or death.

Several studies reported that BAV phenotype is associated with higher risk of incident aortic sclerosis and AS in the population, and development at an earlier age (4, 126). The effect of aortic valve phenotype, BAV vs. TAV, on the progression of AS disease once established is uncertain. Most of previous studies that analyzed the factors associated with AS progression did not examine the effect of valve phenotype. The few studies that assessed the impact of valve phenotype on AS progression generally found no association between BAV and hemodynamic or anatomic AS progression rates (290, 293). However, these previous studies did not adjust for the important differences that exist between patients with BAV vs. those with TAV. As illustrated in the present study, patients with BAV are generally much younger and have less cardiovascular risk factors and comorbidities

compared to those with TAV. One study in series of patients from South Korea reported an association between BAV and hemodynamic progression of AS severity (289).

The present study is the first to report and compare the progression of both hemodynamic and anatomic AS severity in BAV vs. TAV patients during the same follow-up time and to adjust for the differences in the baseline characteristics between BAV vs. TAV, and in particular for age. Similar to previous studies (290, 293), AS progression rates were similar in BAV vs. TAV in univariable analyses. However, after adjusting for age and comorbidities, BAV was independently associated with faster AS progression and higher risk of AVR or death.

There are several potential mechanisms that may explain the association between BAV and faster AS progression. Mutations of the NOTCH1 gene that causes an early developmental defect leading to the BAV phenotype are also associated with loss of repression of the calcifying processes of the aortic valve later in life (66). The abnormal morphology of the valve leaflets and orifice in the BAV may increase the mechanical stress on the leaflets and disturb the flow patterns through and downstream to the valve, therefore altering the flow shear stress at the surface of the valve endothelium, particularly on the aortic side (13, 124, 331, 340). This may contribute to endothelial dysfunction and activation of inflammation and fibro-calcifying processes within the aortic valve (47). In subjects with TAV, these factors are not present, at least initially, and the initiation and progression of AS are more related to ageing processes and/or to inflammation, fibrosis, and calcification induced by lipids, insulin resistance, and/or activation of the renin-angiotensin system. Several studies reported an independent association between cardiometabolic risk factors, including older age, hypertension, metabolic syndrome, diabetes, elevated lipoprotein(a), and elevated LDL, and faster AS progression (9, 91, 106, 108). In age-matched cohorts of patients with severe AS undergoing AVR, Huntley et al. reported that patients with TAV and severe AS have greater prevalence of cardiovascular risk factors compared to BAV patients (341). Hence, in subjects with TAV, early initiation and progression of AS appear to be mainly driven by cardiometabolic risk factors, whereas in BAV subjects, the genetic predispositions and abnormal valve morphology appear to have an independent contribution to AS development and progression.

7.8. Study Limitations

The BAV group included 32 patients, which limits the statistical power for the multivariable analyses of AS progression and for the analyses of the clinical events. In this study, we focused on patients with mild to moderate AS (due to the design of the PROGRESSA study) and the results can thus not be directly transposed to patients with severe AS. Another limitation is that even if the aortic valve

phenotype was carefully assessed, there might be misclassification of the aortic valve phenotype in some patients as it was assessed by transthoracic echocardiography. MDCT exams were performed but without contrast and it was thus not possible to assess the valve phenotype with this imaging modality. Also, in this study, we only perform non-contrast MDCT, which does not allow us to measure LVOT area and calculate AVC density from MDCT only. Finally, given the small number of patients with BAV, further studies with larger number of patients will be necessary to analyze the effect of the different subtypes of BAV on AS progression.

7.9. Conclusion

In patients with mild to moderate AS, patients with BAV have faster hemodynamic and anatomic progression of AS and higher risk of AVR or death, when compared to TAV patients with similar age and risk profile. This study therefore supports the need for closer monitoring of patients with BAV AS and for optimal management of their cardiovascular risk factors.

7.10. Acknowledgements

We would like to thank Isabelle Fortin, Jocelyn Beauchemin, Céline Boutin, Louise Marois, Virginie Bergeron, Danielle Tardif, Martine Poulin, Caroline Dionne, Martine Fleury, and Martine Parent for their help in data collection and management.

7.11. Disclosures

None.

Chapitre 8. Article de thèse 3 « Determinants of Aortic Stenosis Progression in Bicuspid and Tricuspid Aortic Valves »

Determinants of Aortic Stenosis Progression in Bicuspid and Tricuspid Aortic Valves

Article soumis dans la revue *Canadian Journal of Cardiology*

Mylène Shen, MSc¹; Lionel Tastet, MSc¹; Romain Capoulade, PhD²; Élisabeth Bédard, MD¹; Marie Arsenault, MD¹; Marie-Annick Clavel, DVM, PhD¹; Philippe Pibarot, DVM, PhD¹.

¹ Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec-Université Laval / Quebec Heart & Lung Institute-Laval University, Quebec City, Quebec, Canada.

² Université de Nantes, CHU Nantes, CNRS, UNSERM, l'institut du thorax, F-44000 Nantes, France

8.1. Résumé

MISE EN CONTEXTE : Les patients avec une valve aortique bicuspidie (BAV) sont à plus haut risque de sténose aortique (SA) et ils la développent généralement précocement dans la vie. La BAV est aussi associée à une progression plus rapide de la SA. Cependant, il n'est pas bien établi si les déterminants de progression de la SA sont les mêmes ou différents entre les patients avec BAV vs. ceux avec une valve aortique tricuspide (TAV). Le but de cette étude était donc d'identifier les facteurs associés avec la progression de la SA chez les patients avec BAV vs. ceux avec TAV.

MÉTHODES: Les patients avec SA ont été prospectivement recrutés dans l'étude PROGRESSA. La progression hémodynamique de la SA a été évaluée en calculant la progression annualisée de la vélocité transaortique maximale (V_{max}). Des analyses de régression linéaire univariées et multivariées ont été utilisées pour identifier les facteurs associés avec une progression plus rapide de la SA chez les patients avec BAV vs. ceux avec TAV.

RÉSULTATS : Il y avait 79 patients avec une BAV et 208 patients avec une TAV. Les patients avec BAV étaient plus jeunes (âge médian de 49 vs. 71 ans, $p < 0.0001$) et moins souvent des hommes (57 vs. 77%, $p = 0.0008$) comparativement aux patients avec TAV. Les patients ont été suivis pendant une médiane de 3.5 [2.0-5.1] ans, sans différence entre les patients avec BAV et TAV (3.2 [2.0-5.8] vs. 3.9 ans [2.0-5.0], respectivement, $p = 0.47$). La sévérité de base de la SA était similaire entre les 2 groupes de patients (BAV: 2.7 [2.4-3.0] m/s vs. TAV: 2.6 [2.4-3.0] m/s, $p = 0.98$), de même que la progression annualisée de la SA (BAV: 0.11 [0.03-0.25] m/s/an vs. TAV: 0.12 [0.04-0.21] m/s/an, $p = 0.96$). Chez les patients avec BAV, l'obésité ($\beta = 0.25$, $p = 0.03$) et le diabète ($\beta = 0.23$, $p = 0.04$) ont été indépendamment associés avec une progression plus rapide de la SA, alors que chez les patients avec TAV, la sévérité de base de la SA (V_{max} de base, $\beta = 0.14$, $p = 0.04$) et l'insuffisance rénale ($\beta = 0.16$, $p = 0.02$) étaient significativement associés avec la progression de la SA.

CONCLUSION : Les facteurs associés avec la progression de la SA sont différents entre les BAV et les TAV. Les principaux facteurs associés avec une progression plus rapide de la SA sont l'obésité et le diabète chez les BAV versus l'insuffisance rénale chez les TAV.

MOTS-CLÉS : valve aortique bicuspidie, valve aortique tricuspide, sténose aortique, progression hémodynamique

8.2. Abstract

BACKGROUND: Patients with bicuspid aortic valve (BAV) are at higher risk of aortic stenosis (AS), which they generally develop earlier in life. BAV is also associated with a faster progression of AS. Whether determinants of AS progression are the same or different in patients with BAV vs. those with a tricuspid aortic valve (TAV) is unknown. Thus, the aim of this study was to identify the factors associated with the progression of AS in patients with BAV versus in those with TAV.

METHODS: Patients with AS were prospectively recruited in the PROGRESSA study. The hemodynamic progression rate of AS was assessed by calculating the annualized progression rate of peak aortic jet velocity (V_{peak}). Univariable and multivariable linear regression analyses were used to identify the factors associated with faster progression of AS in BAV versus TAV patients.

RESULTS: There were 79 patients with BAV and 208 patients with TAV. BAV patients were younger (median age of 49 vs. 71 years old, $p < 0.0001$) and less often men (57 vs. 77%, $p = 0.0008$) compared to TAV patients. Patients were followed for a median of 3.5 [2.0-5.1] years, with no difference between BAV and TAV patients (3.2 [2.0-5.8] vs. 3.9 years [2.0-5.0]), respectively, $p = 0.47$). Baseline severity of AS was similar between the two groups of patients (BAV: 2.7 [2.4-3.0] m/s vs. TAV: 2.6 [2.4-3.0] m/s, $p = 0.98$) as well as annualized progression rate of AS (BAV: 0.11 [0.03-0.25] m/s/year vs. TAV: 0.12 [0.04-0.21] m/s/year, $p = 0.96$). In patients with BAV, obesity ($\beta = 0.25$, $p = 0.03$) and diabetes ($\beta = 0.23$, $p = 0.04$) were found to be independently associated with faster progression of AS, whereas in TAV patients, baseline AS severity (baseline V_{peak} , $\beta = 0.14$, $p = 0.04$) and chronic kidney disease ($\beta = 0.16$, $p = 0.02$) were significant associated with AS progression.

CONCLUSION: Factors associated with progression rate of AS are different in BAV and TAV. The main factors associated with faster progression of AS appear to be obesity and diabetes in BAV versus chronic kidney disease in TAV.

KEY WORDS: Bicuspid aortic valve, Tricuspid aortic valve, Aortic stenosis, Hemodynamic progression

8.3. Introduction

Calcific aortic stenosis (AS) is the third most common cardiovascular disease in the high-income countries (342). The two main aetiologies are a calcifying disease on a tricuspid aortic valve (TAV) and the presence of a congenitally abnormal bicuspid aortic valve (BAV). BAV is the most common congenital heart anomaly with a prevalence of 1-2% in the general population (4, 209). Subjects with a BAV have a higher risk of developing AS and they develop AS earlier in life (i.e. 10-20 years earlier). Furthermore, for a given age and sex, the progression of AS is faster in patients with BAV vs. those with TAV (4, 9, 343).

Several cardiovascular risk factors have been found to be associated with faster progression of AS in previous studies, including: older age, baseline AS severity, hypertension, dyslipidemia, metabolic syndrome, diabetes, apolipoprotein B/apolipoprotein A1 [apoB/apoA1] ratio, lipoprotein (a) [Lp(a)] levels, oxidized phospholipids levels and chronic kidney disease (91, 106, 108, 109, 114, 119, 293). However, these previous studies pooled together patients with BAV and those with TAV and did not perform separate analyses in BAV and TAV. It is thus unknown whether determinants of AS progression are similar or different in BAV vs. TAV. The objective of this study was thus to identify the factors associated with the progression of AS in patients with a BAV versus in those with a TAV.

8.4. Methods

8.4.1. Study Population

Patients were prospectively recruited in the PROGRESSA (Metabolic Determinants of the Progression of Aortic Stenosis) study (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01679431). Patients were included if they had: 1) age >18 years old, 2) an AS defined by a peak aortic jet velocity (V_{peak}) ≥ 2 m/s, and 3) a preserved left ventricular ejection fraction (LVEF, $\geq 50\%$). Exclusion criteria were: 1) an aortic or mitral regurgitation >mild, 2) a concomitant mitral stenosis, 3) a previous intervention on the aortic or mitral valve, and 4) patients with a history of rheumatic disease, endocarditis or chest radiotherapy. In this sub-analysis of the PROGRESSA study, patients were included if they had at least the 1-year echocardiography follow-up. This study was approved by the institutional review board (ethics committee of the Quebec Heart and Lung Institute) and all participants signed a written informed consent at the time of inclusion.

8.4.2. Data Collection

Clinical data included anthropometric measurements (body surface area [BSA], body mass index [BMI] and obesity [BMI >30 kg/m²]) and cardiovascular risk factors/comorbidities (history of

smoking, history of chronic kidney disease, hypertension, dyslipidemia, metabolic syndrome, diabetes and coronary artery disease) retrieved from patients' medical records. We also measured several metabolic markers (levels of fasting glucose, apoB, apoA1, calcium and phosphate) at the baseline visit. Furthermore, apoA1/apoB ratio and calcium/phosphate ratio were calculated.

8.4.3. Doppler Echocardiography

All patients had comprehensive Doppler echocardiography exams done on commercially available ultrasound machines (Philips iE33 or EPIQ7) according to the current recommendations of the American Society of Echocardiography and analyzed by the same laboratory (209, 344). Aortic valve morphology was assessed carefully on short-axis view, left ventricular outflow tract (LVOT) diameter was measured at the insertion of the aortic valve leaflets in a parasternal long-axis zoom view and stroke volume (SV) was calculated by multiplying the LVOT area by the velocity time integral obtained by pulsed wave Doppler in the LVOT. SV was then indexed by BSA to obtain the stroke volume index (SVi). The Doppler echocardiography hemodynamic parameters used to assess AS severity were V_{peak} measured by continuous wave Doppler, mean transvalvular gradient (MG) derived from the modified Bernoulli equation and aortic valve area (AVA) calculated by the standard continuity equation and indexed by BSA to obtain the indexed AVA (AVAi). LVEF was assessed by the biplane Simpson method. Finally, annualized progression rate of AS was calculated by dividing the difference between the last follow-up and baseline values by the follow-up time of the patients ($[\text{follow-up} - \text{baseline}]/\text{follow-up time}$).

8.4.4. Statistical Analyses

Continuous variables were expressed as mean \pm standard deviation or median [25th-75th percentiles] and categorical variables as numbers (%). Continuous variables were tested for normality with the Shapiro-Wilk test and then comparisons between patients with BAV and TAV were done with Student's t-test or Wilcoxon's test as appropriate. Categorical data were compared with χ^2 test or Fisher's exact test as appropriate. Univariable linear regression analyses were used to identify variables associated with AS progression rate. Values of biological variables were normalized by a logarithmic transformation before being entered into linear regression analyses. Multivariable linear regression analyses were conducted to identify the independent determinants of faster hemodynamic progression in BAV and TAV patients. Multivariable models included variables that were associated with AS progression in univariable analyses ($p < 0.10$) in each aortic valve subgroup (BAV and TAV) and variables that were clinically relevant to AS progression. Finally, analyses were performed to assess the interaction between valve morphology and factors associated with progression in order to confirm differential impact of these factors according to valve morphology. Statistical analyses were

performed with JMP and SPSS statistical softwares and a two-tailed p value <0.05 was considered statistically significant.

8.5. Results

8.5.1. Study Population

Baseline characteristics of the patients are presented in **Tableau 8-1**.

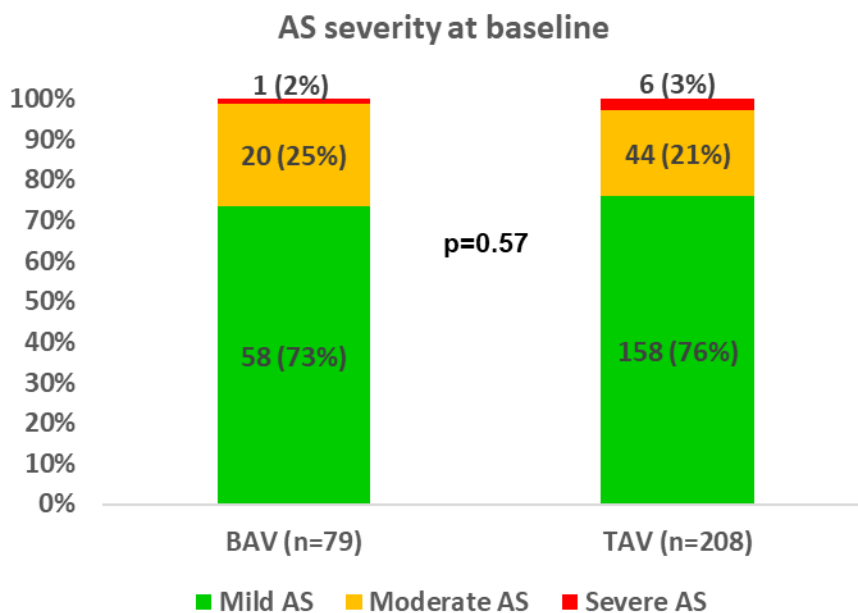
Tableau 8-1 : Baseline characteristics of the study population

	Whole cohort (n=287)	BAV (n=79, 28%)	TAV (n=208, 72%)	P value
CLINICAL DATA				
Follow-up, years	3.5 [2.0-5.1]	3.2 [2.0-5.8]	3.9 [2.0-5.0]	0.47
Age, years	68 [58-74]	49 [39-59]	71 [66-75]	<0.0001
Male sex, n (%)	205 (71)	45 (57)	160 (77)	0.0008
BSA, m ²	1.89 ± 0.20	1.86 ± 0.22	1.90 ± 0.19	0.11
BMI, kg/m ²	28 [26-31]	26 [24-30]	29 [26-32]	<0.0001
Obesity, n (%)	105 (37)	19 (24)	86 (41)	0.007
Hypertension, n (%)	200 (70)	27 (34)	173 (84)	<0.0001
Dyslipidemia, n (%)	187 (65)	30 (38)	157 (76)	<0.0001
Metabolic syndrome, n (%)	50 (17)	8 (10)	42 (20)	0.04
Diabetes, n (%)	67 (23)	4 (5)	63 (30)	<0.0001
Coronary artery disease, n (%)	95 (33)	5 (6)	90 (43)	<0.0001
History of smoking, n (%)	173 (60)	34 (43)	139 (67)	0.0002
Chronic kidney disease, n (%)	15 (5)	2 (3)	13 (6)	0.25
ECHOCARDIOGRAPHIC DATA				
LVOT diameter, mm	22.0 [20.8-23.3]	23.0 [20.9-24.4]	21.9 [20.7-23.0]	0.003
V _{peak} , m/s	2.6 [2.4-3.0]	2.7 [2.4-3.0]	2.6 [2.4-3.0]	0.98
MG, mm Hg	15 [13-21]	17 [13-22]	15 [13-20]	0.24
AVA, cm ²	1.21 [1.04-1.44]	1.21 [1.07-1.44]	1.21 [1.03-1.44]	0.53
AVAi, cm ² /m ²	0.65 [0.57-0.75]	0.67 [0.59-0.78]	0.64 [0.55-0.74]	0.09
Stroke volume (SV), ml	77 [69-86]	77 [68-86]	77 [69-85]	0.92
SV index, ml/m ²	41 [37-45]	43 [38-46]	41 [36-45]	0.18
LVEF, %	65 [62-70]	65 [60-68]	65 [63-70]	0.30
METABOLIC DATA				
Fasting glucose, mmol/L	5.3 [5.0-6.0]	5.2 [4.8 ; 5.4]	5.6 [5.0-6.3]	<0.0001
apoB, g/L	0.80 [0.70-0.99]	0.83 [0.72-1.06]	0.80 [0.69-0.98]	0.08
apoA1, g/L	1.47 [1.32-1.69]	1.55 [1.34-1.73]	1.47 [1.30-1.68]	0.19
apoB/apoA1 ratio	0.54 [0.46-0.67]	0.55 [0.44-0.74]	0.54 [0.46-0.66]	0.49
Calcium, mmol/L	2.41 [2.35-2.47]	2.42 [2.36-2.47]	2.40 [2.35-2.47]	0.53
Phosphate, mmol/L	1.03 [0.93-1.13]	1.03 [0.80-1.14]	1.02 [0.92-1.12]	0.56
Calcium/Phosphate ratio	2.34 [2.13-2.59]	2.30 [2.12-2.59]	2.35 [2.14-2.60]	0.56

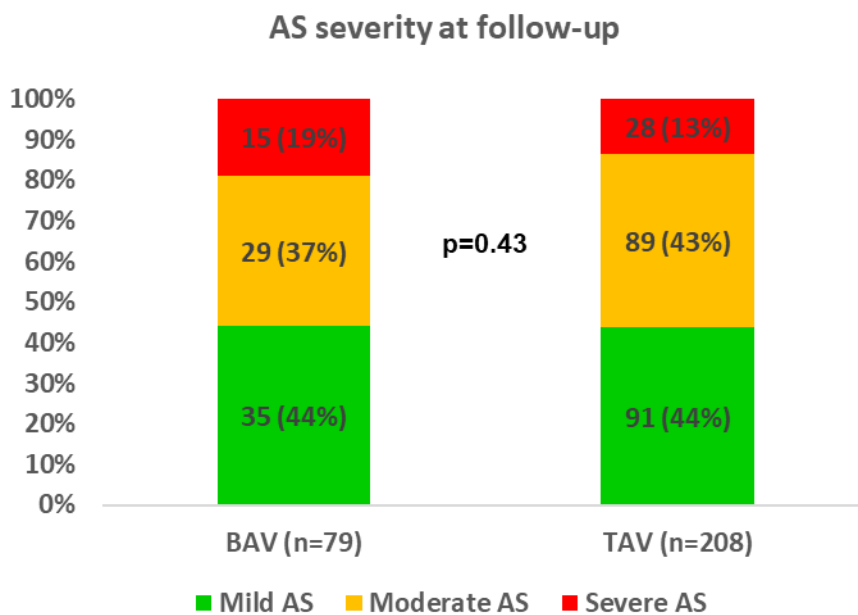
apoB, apolipoprotein B; apoA1, apolipoprotein A1; AVA, aortic valve area; AVAi, aortic valve area indexed by body surface area; BMI, body mass index; BSA, body surface area; LVEF, left ventricular ejection fraction; LVOT, left ventricular outflow tract; MG, mean transvalvular gradient; V_{peak} , peak aortic jet velocity.

The study population consisted of 287 patients, with 79 (28%) having BAV and 208 (72%) having TAV. Patients were followed for a median time of 3.5 years [2.0-5.1], with no difference between BAV and TAV patients: 3.2 [2.0-5.8] vs. 3.9 [2.0-5.0] years, $p=0.47$. Patients with BAV were younger (49 [39-59] vs. 71 [66-75] years old, $p<0.0001$), less often men (57 vs. 77%, $p=0.0008$) and had less comorbidities and cardiovascular risk factors (including obesity, hypertension, dyslipidemia, metabolic syndrome, diabetes, coronary artery disease and history of smoking, all $p<0.05$). There was no significant difference between BAV and TAV with regard to echocardiographic parameters of baseline AS severity (V_{peak} : 2.7 [2.4-3.0] vs. 2.6 [2.4-3.0] m/s, $p=0.98$; MG: 17 [13-22] vs. 15 [13-20] mm Hg, $p=0.24$; AVA: 1.21 [1.07-1.44] vs. 1.21 [1.03-1.44] cm², $p=0.53$; and AVAi: 0.67 [0.59-0.78] vs. 0.64 [0.55-0.74] cm²/m², $p=0.09$). Patients with BAV had larger LVOT diameters (23.0 [20.9-24.4] vs. 21.9 [20.7-23.0] mm, $p=0.003$) but stroke volume, stroke volume index and LVEF were similar between BAV and TAV patients (all $p\geq 0.18$). At baseline, there were respectively 58 (73%), 20 (25%) and 1 (2%) patients with mild [V_{peak} : 2.0-2.9 m/s], moderate [V_{peak} : 3.0-3.9 m/s] and severe AS [$V_{peak} \geq 4.0$ m/s] in patients with BAV while there were 158 (76%), 44 (21%) and 6 (3%) patients with mild, moderate and severe AS in patients with TAV ($p=0.57$) (**Figure 8-1, Panel A**). Plasma levels of apoB, apoA1, apoB/apoA1 ratio, calcium, phosphate and calcium/phosphate ratio were similar in BAV vs. TAV (all, $p\geq 0.19$ except for apoB where there was a trend for a higher level of apoB in BAV patients: 0.83 [0.72-1.06] vs. 0.80 [0.69-0.98] g/L, $p=0.08$). Patients with TAV had a higher fasting glucose level at baseline compared to patients with BAV (5.6 [5.0-6.3] vs. 5.2 [4.8-5.4] mmol/L, $p<0.0001$).

Panel A



Panel B



Panel C

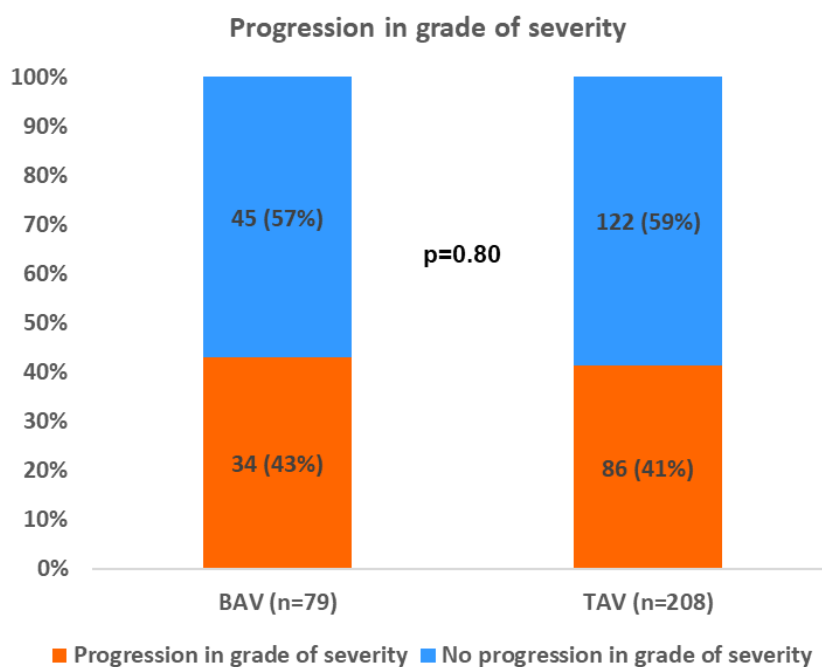


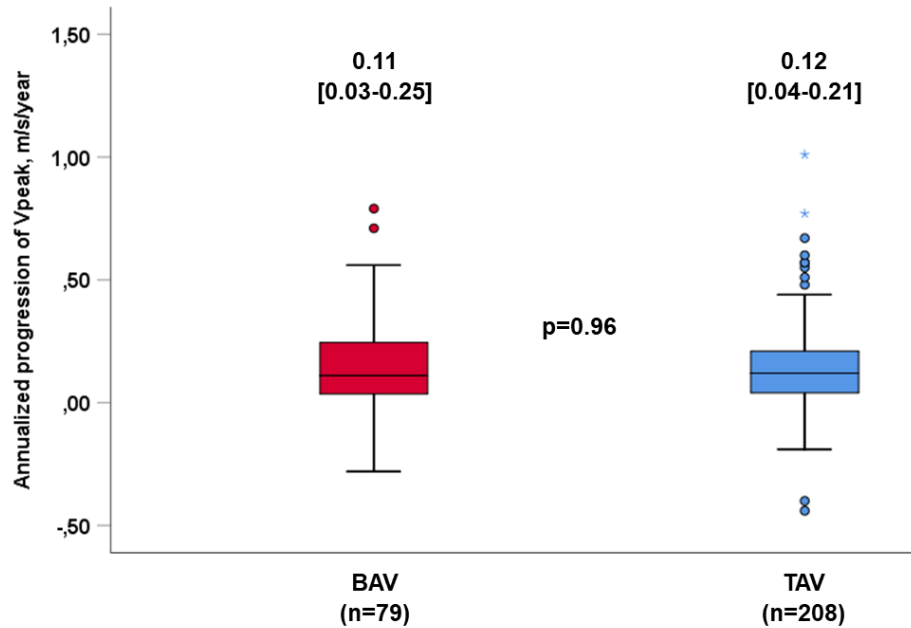
Figure 8-1: Proportion of patients with BAV and TAV in each grade of AS severity at baseline (Panel A) and follow-up (Panel B) and proportion of patients with BAV and TAV progressing for at least one grade of AS severity during follow-up (Panel C).

8.5.2. Hemodynamic Progression Rate of AS in BAV vs. TAV

Annualized progression rate of V_{peak} and MG are presented in **Figure 8-2**. The progression rate of V_{peak} was similar between BAV and TAV patients: 0.11 [0.03-0.25] and 0.12 [0.04-0.21] m/s/year ($p=0.96$) (**Figure 8-2, Panel A**). Similar results were obtained with progression rate of MG (1.2 [0.4-4.7] and 1.9 [0.6-3.6] mm Hg/year, $p=0.50$, respectively) (**Figure 8-2, Panel B**). After adjusting for age, sex, baseline AS severity, hypertension, diabetes, metabolic syndrome, and chronic kidney disease, progression rate of AS was however faster in BAV than in TAV ($p=0.02$).

After a median follow-up time of 3.5 years, there were respectively 35 (44%), 29 (37%) and 15 (19%) patients with mild, moderate and severe AS in patients with BAV and 91 (44%), 89 (43%) and 28 (13%) patients with mild, moderate and severe AS in patients with TAV ($p=0.43$) (**Figure 8-1, Panel B**). The proportion of patients progressing to a higher grade of severity was also similar between the 2 groups (43% in BAV vs. 41% in TAV patients, $p=0.80$) (**Figure 8-1, Panel C**).

Panel A



Panel B

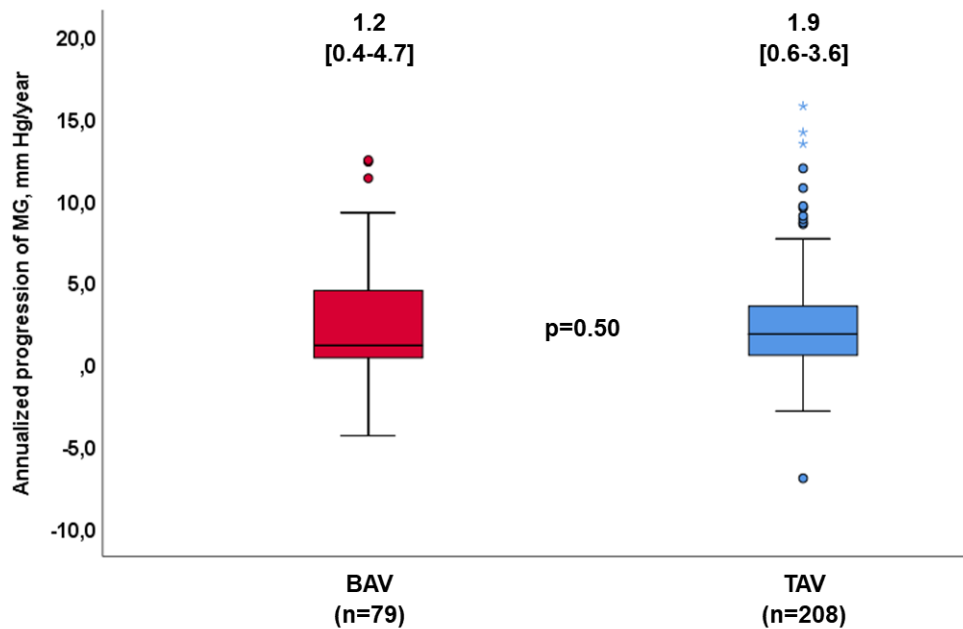


Figure 8-2 : Hemodynamic progression rate of AS according to valve morphology
Caption: Annualized progression rate of AS based on Vpeak (Panel A) and MG (Panel B). Red boxplots represent patients with BAV and blue boxplots represent patients with TAV. The box shows 25th and 75th percentiles, the median line shows the median value, error bars the 10th and 90th percentiles; circles are outliers and asterisks are extremes. The numbers at the top of the graph are median (25th –75th percentiles). P values are from Wilcoxon's tests.

8.5.3. Factors Associated with Faster AS Progression in BAV vs. TAV

In patients with BAV, higher baseline V_{peak} , older age, obesity, dyslipidemia, diabetes, and coronary artery disease were associated with the hemodynamic progression of AS (i.e. annualized progression rate of V_{peak}) in univariable analyses (**Tableau 8-2**). In multivariable analysis, obesity ($\beta=0.25$, $p=0.03$) and diabetes ($\beta=0.23$, $p=0.04$) were independently associated with faster progression of AS in BAV patients. There were also trends for a significant association with higher baseline V_{peak} ($\beta=0.19$, $p=0.07$), older age ($\beta=0.23$, $p=0.09$) and coronary artery disease ($\beta=0.19$, $p=0.10$) (**Tableau 8-3**).

In patients with TAV, higher baseline V_{peak} and chronic kidney disease were associated with faster AS progression in univariable analysis (**Tableau 8-2**). In multivariable analysis, baseline V_{peak} ($\beta=0.14$, $p=0.04$) and chronic kidney disease ($\beta=0.16$, $p=0.02$) were the two sole factors significantly associated with faster progression of AS in TAV patients. There was also trends for fasting glucose levels ($\beta=0.17$, $p=0.053$) and for the calcium/phosphate ratio ($\beta=-0.12$, $p=0.10$) to be associated with a faster progression of AS in TAV patients (**Tableau 8-4**).

Further analyses revealed statistically significant interactions between valve morphology vs. obesity ($p=0.02$) and diabetes ($p=0.02$). Patients with BAV and concomitant obesity had faster progression rate of AS compared to patients with BAV and no obesity and also to patients with TAV, regardless of presence / absence of obesity (**Figure 8-3, Panel A**). Patients with BAV and diabetes had faster AS progression compared to other groups, but this was not statistically significant (**Figure 8-3, Panel B**).

Tableau 8-2 : Univariable associations with progression of V_{peak} in patients with BAV and TAV.

	BAV (n=79)	TAV (n=208)
Baseline V_{peak}	$\beta=0.22$; $p=0.051$	$\beta=0.17$; $p=0.02$
Age	$\beta=0.35$; $p=0.002$	$\beta=0.04$; $p=0.61$
Male sex	$\beta=0.15$; $p=0.19$	$\beta=0.05$; $p=0.45$
Obesity	$\beta=0.27$; $p=0.02$	$\beta=-0.03$; $p=0.72$
Hypertension	$\beta=0.21$; $p=0.07$	$\beta=0.03$; $p=0.67$
Dyslipidemia	$\beta=0.28$; $p=0.01$	$\beta=0.02$; $p=0.79$
Metabolic syndrome	$\beta=-0.01$; $p=0.90$	$\beta=-0.06$; $p=0.39$
Diabetes	$\beta=0.27$; $p=0.02$	$\beta=0.04$; $p=0.60$
Coronary artery disease	$\beta=0.25$; $p=0.03$	$\beta=0.08$; $p=0.26$
History of smoking	$\beta=-0.08$; $p=0.48$	$\beta=0.04$; $p=0.58$
Chronic kidney disease	$\beta=0.02$; $p=0.86$	$\beta=0.20$; $p=0.005$
Fasting glucose	$\beta=0.11$; $p=0.32$	$\beta=0.13$; $p=0.06$
apoB	$\beta=0.04$; $p=0.74$	$\beta=0.04$; $p=0.59$
apoA1	$\beta=0.04$; $p=0.72$	$\beta=-0.08$; $p=0.28$
apoB/apoA1 ratio	$\beta=0.05$; $p=0.69$	$\beta=0.06$; $p=0.36$
Phosphate	$\beta=0.14$; $p=0.23$	$\beta=0.09$; $p=0.18$
Calcium	$\beta=0.12$; $p=0.30$	$\beta=-0.09$; $p=0.18$
Calcium/Phosphate ratio	$\beta=-0.11$; $p=0.35$	$\beta=-0.12$; $p=0.09$

β represents the standardized beta.

V_{peak} , peak aortic jet velocity; apoB, apolipoprotein B; apoA1, apolipoprotein A1

Tableau 8-3 : Univariable and multivariable linear regression analyses for the progression of V_{peak} in patients with BAV (n=79)

	Univariable		Multivariable	
	Standardized beta (β)	P value	Standardized beta (β)	P value
Baseline V_{peak}	$\beta=0.22$	p=0.051	$\beta=0.19$	p=0.07
Age	$\beta=0.35$	p=0.002	$\beta=0.23$	p=0.09
Male sex	$\beta=0.15$	p=0.19	$\beta=0.01$	p=0.91
Obesity	$\beta=0.27$	p=0.02	$\beta=0.25$	p=0.03
Hypertension	$\beta=0.21$	p=0.07	$\beta=-0.03$	p=0.80
Dyslipidemia	$\beta=0.28$	p=0.01	$\beta=-0.04$	p=0.77
Diabetes	$\beta=0.27$	p=0.02	$\beta=0.23$	p=0.04
Coronary artery disease	$\beta=0.25$	p=0.03	$\beta=0.19$	p=0.10

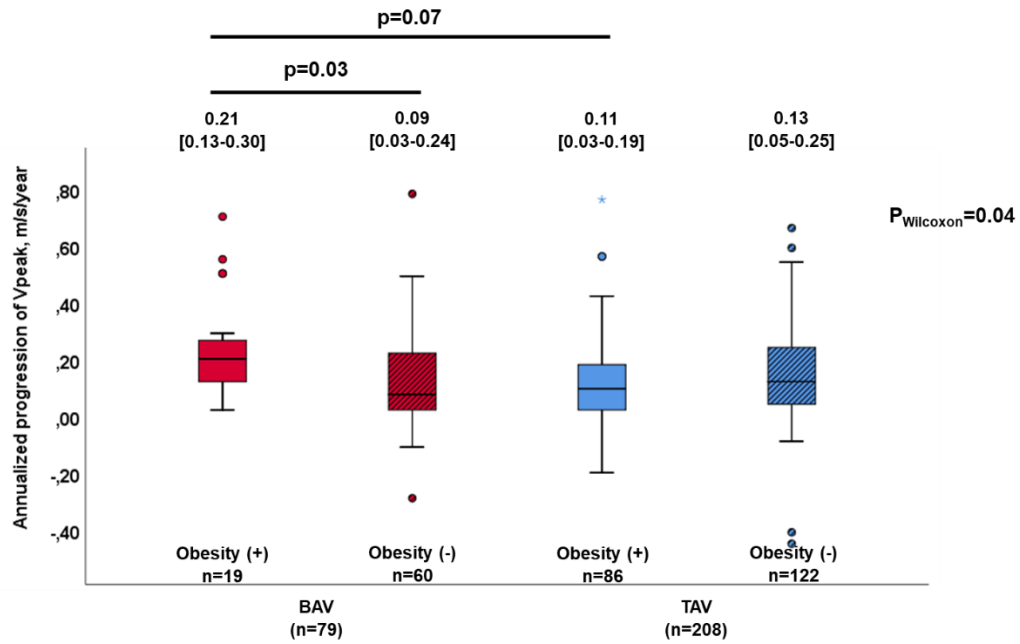
V_{peak} , peak aortic jet velocity

Tableau 8-4 : Univariable and multivariable linear regression analyses for the progression of V_{peak} in patients with TAV (n=208)

	Univariable		Multivariable	
	Standardized beta (β)	P value	Standardized beta (β)	P value
Baseline V_{peak}	$\beta=0.17$	p=0.02	$\beta=0.14$	p=0.04
Age	$\beta=0.04$	p=0.61	$\beta=0.05$	p=0.52
Male sex	$\beta=0.05$	p=0.45	$\beta=0.04$	p=0.62
Obesity	$\beta=-0.03$	p=0.72	$\beta=-0.02$	p=0.82
Hypertension	$\beta=0.03$	p=0.67	$\beta=0.01$	p=0.93
Dyslipidemia	$\beta=0.02$	p=0.79	$\beta=0.04$	p=0.63
Diabetes	$\beta=0.04$	p=0.60	$\beta=-0.12$	p=0.18
Coronary artery disease	$\beta=0.08$	p=0.26	$\beta=0.03$	p=0.68
Chronic kidney disease	$\beta=0.20$	p=0.005	$\beta=0.16$	p=0.02
Fasting glucose	$\beta=0.13$	p=0.06	$\beta=0.17$	p=0.053
Calcium/Phosphate ratio	$\beta=-0.12$	p=0.09	$\beta=-0.12$	p=0.10

V_{peak} , peak aortic jet velocity

Panel A



Panel B

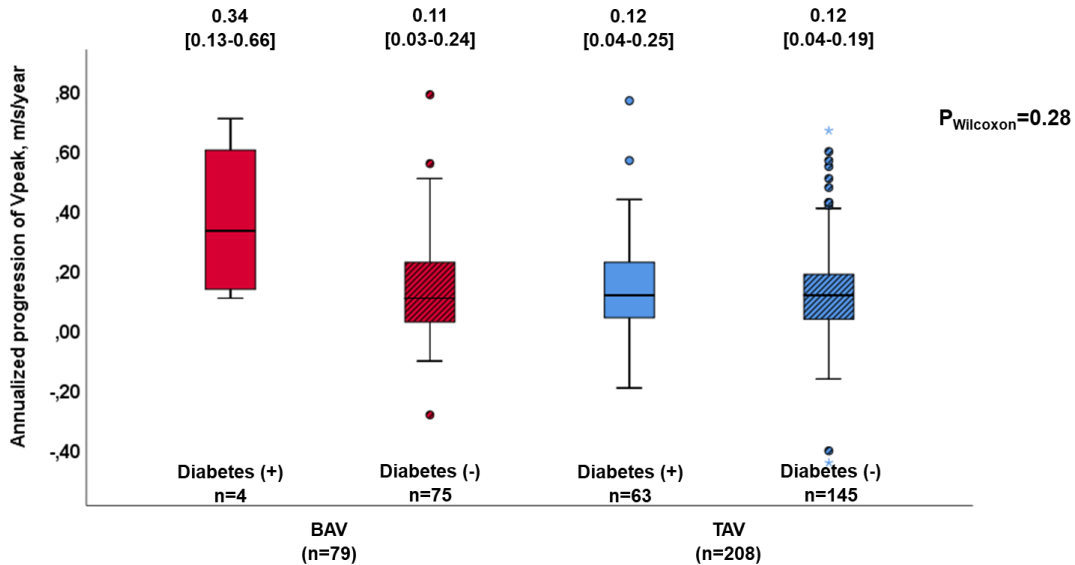


Figure 8-3 : Annualized progression rate of AS according to valve morphology and obesity (Panel A) or diabetes (Panel B).

Red boxplots represent patients with BAV and blue boxplots represent patients with TAV. Boxplot without stripes represent patients with the condition (obesity or diabetes) and boxplots with stripes represent patients without the condition (obesity or diabetes).

The box shows 25th and 75th percentiles, the median line shows the median value, error bars the 10th and 90th percentiles; circles are outliers and asterisks are extremes. The numbers at the top of the graph are median (25th –75th percentiles). P values are from Wilcoxon's tests.

8.6. Discussion

The main findings of the present study are: 1) Factors associated with AS progression are different in BAV vs. TAV; 2) Obesity and diabetes are independently associated with faster hemodynamic progression of AS in BAV patients, whereas baseline AS severity and chronic kidney disease are independently associated with AS progression in TAV patients.

Patients with BAV are more susceptible to develop AS and generally develop AS at a much younger age than patients with TAV (4, 9). This may, at least in part, explain the differences in comorbidities between BAV and TAV patients where the latter are older and have higher prevalence of cardiovascular risk factors and comorbidities. We previously reported that BAV is independently associated with a faster progression of anatomic (i.e. aortic valve calcification by CT) and hemodynamic (V_{peak}) severity of AS, after adjusting for age, sex, baseline AS severity and other risk factors (343). Consistently in the present study we found that BAV patients had similar rate of AS progression compared to those with TAV in univariable analysis. However, after adjusting for age and other factors, BAV was associated with faster progression. In this study, we aimed at determining whether the factors associated with AS progression differed between BAV vs. TAV. Several previous studies have identified risk factors associated with AS progression but these studies did not performed separate analyses in BAV vs. TAV. Several previous studies reported an association between older age and faster progression of AS (106, 113-116). In the present study, age was associated with faster AS progression in patients with BAV in univariable analysis but this association was no longer significant after adjustment for other factors in multivariable analysis. Older patients generally have more frequent cardio-metabolic risk factors (i.e. obesity, diabetes, dyslipidemia, hypertension etc.) and the association between age and AS progression may thus be related to these underlying factors. Indeed, a previous study suggested that mechanisms involved in AS development might be different in younger and older patients (345). Baseline AS severity was also frequently associated with AS progression: the more severe is the baseline severity, the faster is the progression rate during follow-up. We also found this association in the patients with TAV.

In the present study, obesity and diabetes were independently associated with faster progression of AS in BAV patients. There are no specific studies looking at determinants of AS progression in patients with BAV but several studies reported that metabolic syndrome, elevated levels of Lp(a) or oxidized phospholipids, increased ApoB/apoA1 ratio were significantly associated with faster AS progression, especially in younger patients (91, 106, 109, 117, 118). Indeed, the associations between these cardio-metabolic risk factors were generally strong in younger patients but weak or non-significant in older ones. In older patients, factors previously reported to be associated with AS

progression were baseline AS severity and phospho-calcic metabolism disorders (121). Hence, it has been postulated that the mechanisms involved in the progression of AS might be different in younger vs. older patients. However, previous studies, which included 20 to 50% of patients with BAV, analyzed the effect of age but not systematically with valve morphology on AS progression. In light of the results of the present study, it is possible that the differences observed between younger vs. older patients with regards to the factors associated with AS progression might, at least in part, be related to the much higher prevalence of BAV in younger patients and TAV in older ones. Taken together, these results suggest that cardio-metabolic factors such as obesity, diabetes, and lipid factors may have a more important contribution in the progression of AS in patients with BAV and / or younger age.

In patients with TAV, baseline severity of AS and chronic kidney disease were independently associated with AS progression in the present study. Furthermore, there was also a trend for an independent association between the calcium/phosphate ratio and AS progression, which provides support to the role of phospho-calcic metabolism in TAV / older patients. These factors have also been associated with AS progression in previous studies (119, 120, 293). AS patients with TAV are generally older and more frequently have risk factors that predispose to ectopic (vascular or valvular) calcification such as chronic kidney disease or osteoporosis (119, 122). Hence, age-related processes or factors of phospho-calcic metabolism appear to be the most important determinants of AS progression in TAV patients (121-123, 345, 346).

8.7. Clinical Implications

These findings provide support for the implementation of an aggressive lifestyle modification program in obese patients with BAV. Therapeutic management of diabetes must also be optimized if any. Further studies are needed to determine the mechanisms underlying the association between obesity, diabetes and chronic kidney disease and AS. Also patients with AS and obesity, diabetes or chronic kidney disease should be followed more closely as the stenosis may progress rapidly in these patients.

8.8. Study Limitations

The subgroup of BAV patients included 79 patients with may limit the statistical power in some subgroups. (e.g. Patients with BAV and diabetes, n=4). The absence of association between chronic kidney disease and AS progression in the BAV patients may be related to the fact that this risk factor was very rare (only 2 patients).

8.9. Conflict Of Interest

None.

8.10. Acknowledgements

The authors would like to thank Isabelle Fortin, Jocelyn Beauchemin, Céline Boutin, Louise Marois, Virginie Bergeron, Danielle Tardif, Martine Poulin, Caroline Dionne, Martine Fleury, and Martine Parent for their help in data collection and management.

Chapitre 9. Article de thèse 4 « Computed Tomography Aortic Valve Calcium Scoring in Patients with Bicuspid Aortic Valve Stenosis »

Computed Tomography Aortic Valve Calcium Scoring in Patients with Bicuspid Aortic Valve Stenosis

Article soumis dans la revue *JACC: Cardiovascular Imaging*

Mylène Shen, MSc^{1*}; Jin Kyung Oh, MD^{2*}; Ezequiel Guzzetti, MD¹; Gurpreet K. Singh, MD³; Tania Pawade, MD⁴; Lionel Tastet, MSc¹; Marie-Annick Clavel, DVM, PhD¹; Victoria Delgado, MD³; Jeroen J. Bax, MD³; Marc R. Dweck, MD⁴; Amr E. Abbas, MD⁵; Ramy Mando, MD⁵; Mariano Luis Falconi, MD⁶; Diego Perez de Arenaza, MD⁶; Kian Keong Poh, MD^{7,8}; William Kong, MD⁸; Edgar Tay, MD⁸; Gregg Pressman, MD⁹; Daniel Brito, MD⁹; Jae Kwan Song, MD^{2†}; Philippe Pibarot, DVM, PhD^{1†}.

* These authors contributed equally as first co-authors

† These authors contributed equally as senior authors

¹Institut Universitaire de Cardiologie et de Pneumologie de Québec / Quebec Heart & Lung Institute, Université Laval, Quebec City, Quebec, Canada; ²Valvular Heart Disease Center, Asan Medical Center Heart Institute, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea; ³Department of Cardiology, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands; ⁴British Heart Foundation Centre for Cardiovascular Science, University of Edinburgh, Edinburgh, United Kingdom; ⁵Department of Cardiovascular Medicine, Beaumont Health, Royal Oak, Michigan, USA; ⁶Department of Cardiology, Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina; ⁷Yong Loo Lin School of Medicine, National University of Singapore, Singapore; ⁸Department of Cardiology, National University Heart Centre, National University Health System, Singapore, Singapore; ⁹Department of Cardiology, Albert Einstein Medical Center, Philadelphia, U.S.A.

9.1. Résumé

MISE EN CONTEXTE : Les seuils des scores de calcification valvulaire aortique (AVC) ou de densité de calcification valvulaire aortique (AVCd) spécifiques au sexe et dérivés de la tomomodensitométrie (TDM) pour identifier une sténose aortique (SA) sévère ont été établis dans des populations principalement constituées de Caucasiens avec valve aortique tricuspide (TAV). Cependant, il n'est pas bien établi si ces seuils sont aussi valides et applicables aux patients avec une valve aortique bicuspidée (BAV) et/ou aux patients de d'autres ethnicités telles que les Asiatiques. Les objectifs de cette étude étaient donc d'évaluer la précision des seuils d'AVC et d'AVCd précédemment établis pour identifier une SA sévère i) dans une cohorte de patients avec BAV et ii) dans des ethnicités différentes (Caucasiens vs. Asiatiques).

MÉTHODES : Nous avons monté un registre multicentrique et international avec des données d'échocardiographie et de TDM collectées chez des patients avec BAV, une SA au moins légère (vélocité transaortique maximale ≥ 2 m/s) et une fraction d'éjection du ventricule gauche préservée ($\geq 50\%$). Les données étaient issues de 7 centres différents en Amérique du Nord, en Amérique du Sud, en Europe et en Asie. La sévérité anatomique de la SA dérivée du score d'AVC et d'AVCd obtenu par TDM a été comparée à la sévérité hémodynamique de la SA obtenue par échocardiographie.

RÉSULTATS : Parmi les 485 patients qui ont été inclus, 60% étaient des hommes et 73% étaient des Asiatiques. Chez les patients avec une évaluation concordante de la sévérité de la SA par échocardiographie, 86% avait une SA hémodynamiquement sévère. Les meilleurs seuils d'AVC et d'AVCd pour identifier une SA sévère chez des patients avec BAV étaient 2315 UA (Sensibilité [Se]/Spécificité [Spe]=82/78%) chez les hommes et 1103 UA (Se/Spe=80/82%) chez les femmes, et 561 UA/cm² (Se/Spe=86/91%) chez les hommes et 301 UA/cm² (Se/Spe=83/82%) chez les femmes, respectivement. Lorsque les analyses étaient stratifiées selon l'ethnicité, les seuils déterminant une SA sévère chez les patients caucasiens étaient respectivement chez les hommes et les femmes de : 2208 UA (Se/Spe=83/83%) et 1230 UA (Se/Spe=87/82%) pour l'AVC, et 474 UA/cm² (Se/Spe=88/83%) et 358 UA/cm² (Se/Spe=80/82%) pour l'AVCd alors que chez les patients asiatiques, ils étaient de 2582 UA (Se/Spe=76/78%) et 924 UA (Se/Spe=84/80%) pour l'AVC et 640 UA/cm² (Se/Spe=82/89%) et 255 UA/cm² (Se/Spe=86/80%) pour l'AVCd.

CONCLUSION : Les seuils optimaux d'AVC et d'AVCd pour identifier une SA hémodynamiquement sévère chez des patients avec BAV sont similaires chez les Caucasiens, mais semblent être plus élevés chez les hommes asiatiques comparativement aux seuils rapportés

précédemment chez les patients avec TAV. Néanmoins, les seuils proposés actuellement dans les guides de pratique sont robustes et ont une bonne précision ($\geq 81\%$) chez les patients avec BAV. Ils peuvent donc être appliqués chez les patients avec BAV pour confirmer la sévérité de la SA, en utilisant préférentiellement l'AVCd étant donné qu'il performe légèrement mieux que l'AVC.

MOTS-CLÉS : valve aortique bicuspidie, sténose aortique, calcification valvulaire aortique, ethnicité, sévérité

9.2. Abstract

BACKGROUND: Sex-specific thresholds of computed tomography (CT)-derived aortic valve calcification (AVC) or AVC density (AVCd) to identify severe aortic stenosis (AS) have been established in populations that consisted mainly of Caucasians with tricuspid aortic valve (TAV). Whether these thresholds are also valid and applicable to patients with bicuspid aortic valve (BAV) and/or in patients of other ethnicities such as Asians remains unknown. The objectives of this study were to evaluate the accuracy of previously established AVC and AVCd thresholds to identify severe AS i) in a cohort of BAV patients and ii) in different ethnicities (Caucasian vs. Asian).

METHODS: We built a multicenter and international registry of echocardiographic and non-contrast CT data collected in patients with BAV, with at least mild (peak aortic jet velocity ≥ 2 m/s) AS and preserved left ventricular ejection fraction ($\geq 50\%$) from 7 different centers in North America, South America, Europe and Asia. Anatomic severity of AS obtained by CT-derived AVC and AVCd was compared to hemodynamic severity of AS obtained by echocardiography.

RESULTS: Among 485 patients that were included, 60% were men and 73% were Asians. In patients with concordant grading of AS by echocardiography, 86% had hemodynamically severe AS. The best thresholds of AVC and AVCd to identify severe AS in patients with BAV were 2315 AU (Sensitivity [Se]/Specificity [Spe]=82/78%) in men and 1103 AU (Se/Spe=80/82%) in women and 561 AU/cm² (Se/Spe=86/91%) in men and 301 AU/cm² (Se/Spe=83/82%) in women, respectively. When analyses were stratified according to ethnicity, thresholds for severe AS in Caucasian patients were respectively in men and women, 2208 AU (Se/Spe=83/83%) and 1230 AU (Se/Spe=87/82%) for AVC and 474 AU/cm² (Se/Spe=88/83%) and 358 AU/cm² (Se/Spe=80/82%) for AVCd, whereas in Asian patients, they were 2582 AU (Se/Spe=76/78%) and 924 AU (Se/Spe=84/80%) for AVC and 640 AU/cm² (Se/Spe=82/89%) and 255 AU/cm² (Se/Spe=86/80%) for AVCd.

CONCLUSION: The optimal thresholds of AVC and AVCd to identify hemodynamically severe AS in patients with BAV are similar in Caucasians but seem to be higher in Asian men, compared to thresholds previously reported in patients with TAV. Nonetheless, the thresholds currently proposed in the guidelines are robust and have good ($\geq 81\%$) accuracy in BAV patients. They can be applied in patients with BAV to confirm AS severity, preferably with AVCd as it performs slightly better than AVC.

KEY WORDS: Bicuspid aortic valve, Aortic stenosis, Aortic valve calcification, Ethnicity, Severity

9.3. Abbreviations

AS: Aortic stenosis

AU: Arbitrary units

AVAi: Indexed aortic valve area

AVC: Aortic valve calcification

AVCd: Aortic valve calcification density

BAV: Bicuspid aortic valve

CT: Computed tomography

MG: Mean transvalvular gradient

Se: Sensitivity

Spe: Specificity

TAV: Tricuspid aortic valve

V_{peak}: Peak aortic jet velocity

9.4. Introduction

Patients with bicuspid aortic valve (BAV), the most frequent cardiac congenital anomaly, are at higher risk of developing aortic stenosis (AS). They generally develop AS earlier in life compared to subjects with a tricuspid aortic valve (TAV) (4, 11, 125, 331). AS severity is generally established by echocardiography and is crucial for determining the need and timing for aortic valve replacement. AS is considered severe when peak aortic jet velocity (V_{peak}) is ≥ 4 m/s, mean transvalvular gradient (MG) ≥ 40 mmHg and indexed aortic valve area (AVA_i) ≤ 0.6 cm²/m² (209, 242). However, approximately 30% of patients with AS show discordant grading parameters and thus, AS severity is inconclusive with echocardiographic assessment alone (212).

Aortic valve calcification (AVC) score by computed tomography (CT) has emerged in the recent years as a valuable imaging modality to confirm AS severity in patients with discordant or inconclusive gradient at echocardiography. Previous studies revealed the presence of sex-related differences with regard to AVC and thus sex-specific AVC thresholds for severe AS were proposed and validated to confirm AS severity (25, 133, 221). However, those studies were mainly conducted in patients with TAV AS and might not necessarily apply to patients with BAV AS. Indeed, correlations between hemodynamic severity and anatomic severity (i.e. AVC) in patients with BAV are weaker than those of patients with TAV, especially in younger women with BAV (24). Moreover, previous studies predominantly included patients of Caucasian ethnicity, which might also not apply to other ethnicities, such as Asians.

Thus, the objectives of this study were to evaluate the accuracy of previously established AVC and AVCd thresholds to identify severe AS i) in a cohort of BAV patients and ii) in different ethnicities (Caucasian vs. Asian).

9.5. Methods

9.5.1. Study Population

This study included 485 patients with BAV from 7 different centers and countries: Quebec Heart and Lung Institute [Canada], Asan Medical Center Heart Institute [Korea], Leiden University Medical Center [The Netherlands], British Heart Foundation Centre for Cardiovascular Science in Edinburgh [United Kingdom], Beaumont Health-Royal Oak [United States of America], Italian Hospital of Buenos Aires [Argentina] and National University Heart Centre of Singapore [Singapore]. Each center was invited to include clinical, Doppler echocardiography and CT data of the patients into a multicenter registry. The inclusion criteria for this registry were: 1) Age ≥ 18 years, 2) At least mild

AS defined by a peak aortic jet velocity ($V_{\text{peak}} \geq 2$ m/s, 3) Preserved left ventricular ejection fraction (LVEF $\geq 50\%$), and 4) Doppler echocardiography and CT exams performed within 4 months of each other. Exclusion criteria were patients with an ethnicity other than Caucasian or Asian, aortic regurgitation \geq moderate, mitral stenosis or regurgitation \geq moderate, history of aortic valve endocarditis, previous aortic valve intervention (surgical or transcatheter aortic valve replacement and/or valvuloplasty), rheumatic valve disease and previous chest radiotherapy.

Patients from the *Quebec Heart and Lung Institute* and *British Heart Foundation Centre for Cardiovascular Science* were recruited via prospective studies approved by their respective institutional review board, and all patients signed an informed consent form. Patients from the 5 other centers were retrospectively included in this study and informed consent was waived. These patients had an echocardiogram and CT done as part of their clinical follow-up or prior to an aortic valve intervention to replace their valve. The *Quebec Heart and Lung Institute* was the coordinating center.

9.5.2. Clinical Data

Patients' anthropometric measurements, risk factors and medical history were retrieved from medical records by each center. These clinical data included body surface area (BSA), body mass index (BMI) and history of hypertension, dyslipidemia, diabetes, smoking, chronic kidney disease and coronary artery disease.

9.5.3. Doppler Echocardiography

All Doppler echocardiographic examinations were acquired using a commercially available ultrasound machine and measurements were done according to current recommendations (94, 209, 347). Left ventricular outflow tract (LVOT) diameter was measured at the insertion of the aortic valve leaflets in a parasternal long-axis zoom view and LVEF was assessed by the biplane Simpson method by measuring end-systolic and end-diastolic volumes on the apical 2- and 4-chamber views. Stroke volume (SV) was calculated by multiplying the LVOT area by the velocity-time integral obtained by pulsed wave Doppler in the LVOT, and indexed by BSA to have the stroke volume index (SVi). Hemodynamic parameters were used to assess AS hemodynamic severity: V_{peak} measured by continuous wave Doppler, mean transvalvular gradient (MG) derived from the modified Bernoulli formula and aortic valve area (AVA) calculated by the continuity equation and indexed by BSA to obtain the indexed AVA (AVAi).

In patients with concordant grading AS according to MG and AVAi, AS was categorized into severe vs. non-severe (mild/moderate) AS. Non-severe concordant AS was defined as a MG < 40 mmHg and

an AVAi >0.6 cm²/m², while severe concordant AS was defined as a MG ≥40 mmHg and an AVAi ≤0.6 cm²/m².

9.5.4. Computed Tomography

All participating centers performed non-contrast CT scans on different commercially available scanners. AVC was measured by each center with available analysis softwares according to the Agatston method and expressed in arbitrary units (AU). AVC was obtained by the sum of AVC values obtained from each contiguous 3-mm axial slices, with special care taken to exclude calcium originating from adjacent structures, such as the mitral valve annulus, ascending aorta and coronary arteries (219). To take into account the variability in aortic annulus of the patients, AVC was indexed to the LVOT area (cross-sectional area of the aortic annulus) measured by echocardiography to obtain the AVCd expressed in AU/cm².

9.5.5. Statistical Analyses

Continuous variables were expressed as median [25th-75th percentiles]. Categorical variables were expressed as numbers (%). Comparisons were performed with Student *t* tests if the continuous variables followed a normal distribution (according to Shapiro-Wilk test) and with Wilcoxon's tests if they did not. Categorical variables were compared with χ^2 tests or with Fisher's exact tests, as appropriate. In patients with BAV and concordant grading of AS severity, the accuracy (% correct classification) of previously validated, sex-specific AVC (2065 AU in men, 1274 AU in women) and AVCd (476 AU/cm² in men, 292 AU/cm² in women) thresholds by Clavel et al. were evaluated (25). Their accuracy to classify correctly AS severity as severe or non-severe was evaluated in the whole cohort of BAV patients and its different subgroups (men, women, Caucasians, Asians, Caucasian men, Caucasian women, Asian men and Asian women). Comparisons of accuracy between the different subgroups of patients were performed with χ^2 tests and comparisons between AVC and AVCd were performed with McNemar's tests. Furthermore, sex-specific AVC and AVCd thresholds defining severe AS were determined with receiver operating characteristic (ROC) curves in these different subgroups of BAV patients. We reported thresholds that showed the best sensitivity (Se) and specificity (Spe) balance to define severe AS. Statistical analyses were done with JMP and SPSS software, and a two-tailed p value <0.05 was considered as statistically significant.

9.6. Results

9.6.1. Characteristics of the Study Population

Clinical, Doppler echocardiographic and CT characteristics are presented in **Tableau 9-1**.

Tableau 9-1 : Clinical, Doppler echocardiography and CT characteristics according to ethnicity

	All BAV N=485	Caucasians N=132, 27%	Asians N=353, 73%	P value
CLINICAL DATA				
Age, years	63 [55-70]	59 [49-66]	64 [58-71]	<0.0001
Male, n (%)	289 (60)	79 (60)	210 (59)	0.94
Body surface area, m²	1.72 [1.60- 1.86]	1.89 [1.77-2.04]	1.67 [1.56-1.78]	<0.0001
Body mass index (BMI), kg/m²	25 [23-28]	27 [25-31]	24 [22-26]	<0.0001
Obesity [BMI >30], n (%)	51 (11)	38 (29)	13 (4)	<0.0001
Hypertension, n (%)	212 (44)	62 (47)	150 (42)	0.38
Dyslipidemia, n (%) [n=452]	75 (17)	35 (35)	40 (11)	<0.0001
Diabetes, n (%)	69 (14)	15 (11)	54 (15)	0.27
History of smoking, n (%) [n=447]	191 (43)	52 (54)	139 (40)	0.01
CKD, n (%) [n=472]	17 (4)	12 (10)	5 (1)	<0.0001
Coronary artery disease, n (%)	42 (9)	24 (18)	18 (5)	<0.0001
ECHOCARDIOGRAPHY DATA				
LVOT diameter, mm	21.6 [20.5-23.0]	22.3 [21.0-24.0]	21.3 [20.5-22.4]	<0.0001
V_{peak}, cm/s	460 [390-520]	347 [287-417]	483 [430-538]	<0.0001
MG, mmHg	51 [37-66]	30 [19-43]	57 [44-71]	<0.0001
AVA, cm²	0.71 [0.58-0.90]	0.97 [0.77-1.21]	0.65 [0.55-0.80]	<0.0001
AVAi, cm²/m²	0.42 [0.34-0.52]	0.52 [0.41-0.64]	0.40 [0.33-0.47]	<0.0001
Stroke volume (SV), ml	76 [66-86]	80 [65-91]	75 [67-84]	0.08
SV index (SVi), ml/m²	44 [39-50]	41 [37-46]	45 [40-51]	<0.0001

LVEF, % [n=474]	64 [60-67]	63 [59-67]	64 [61-67]	0.13
Concordant MG-AVAi, n (%)	391 (81)	79 (60)	312 (88)	<0.0001
Severe AS	337 (86)	39 (49)	298 (96)	
Mild/Moderate AS	54 (14)	40 (51)	14 (4)	
COMPUTED TOMOGRAPHY DATA				
AVC, AU	2392 [1227-3842]	1659 [412-2966]	2695 [1569-4105]	<0.0001
Men	3229 [1878-4817]	2183 [764-3840]	3374 [2214-5252]	<0.0001
Women	1644 [786-2590]	866 [66-1863]	1865 [939-2757]	<0.0001
AVCd, AU/cm²	637 [333-1046]	395 [116-742]	737 [449-1146]	<0.0001
Men	810 [468-1300]	483 [198-947]	925 [614-1396]	<0.0001
Women	471 [191-734]	236 [18-466]	535 [296-760]	<0.0001
Severe AVC, n (%)	321 (66)	63 (48)	258 (73)	<0.0001
Severe AVCd, n (%)	345 (71)	63 (48)	282 (80)	<0.0001

Values are median [25th - 75th percentiles].

AS, aortic stenosis; AVA, aortic valve area; AVAi, aortic valve area indexed by the body surface area; AVC, aortic valve calcification; AVCd, aortic valve calcification density; BAV, bicuspid aortic valve; CKD, chronic kidney disease; LVEF, left ventricular ejection fraction; LVOT, left ventricle outflow tract; MG, mean transvalvular gradient, V_{peak} , peak aortic jet velocity.

There were 485 patients with a median age of 63 [55-70] and most of whom were men (n=289, 60%). There were 132 (27%) Caucasians and 353 (73%) Asians. Among the 485 patients, there were 391 (81%) patients with concordant grading of AS severity by MG and AVAi, of whom, 337 (86%) had hemodynamically severe AS while 54 (14%) had a non-severe AS (**Figure 9-1**). Finally, 321 (66%) patients had severe AVC [>2065 AU in men, >1274 AU in women] while 345 (71%) patients had severe AVCd [>476 AU/cm² in men, >292 AU/cm² in women].

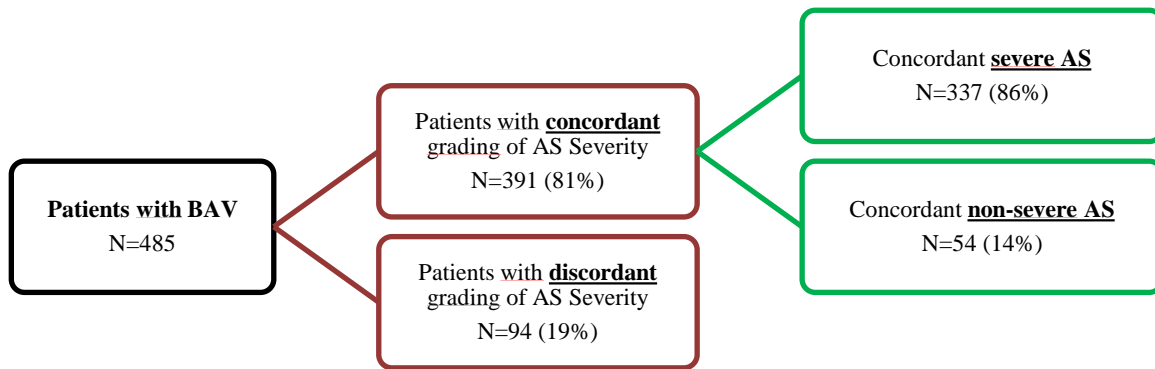


Figure 9-1 : Study flow chart

Comparisons between Caucasians and Asians showed that Caucasian patients had more comorbidities and risk factors. Caucasians were younger (59 [49-66] vs. 64 [58-71] years old, $p < 0.0001$), had larger BSA (1.89 [1.77-2.04] vs. 1.67 [1.56-1.78] m^2 , $p < 0.0001$), and higher prevalence of obesity (29 vs. 4%, $p < 0.0001$), dyslipidemia (35 vs. 11%, $p < 0.0001$), history of smoking (54 vs. 40%, $p = 0.01$), chronic kidney disease (10 vs. 1%, $p < 0.0001$), and more coronary artery disease (18 vs. 5%, $p < 0.0001$). Regarding Doppler echocardiographic data, Caucasian patients had larger LVOT diameter (22.3 [21.0-24.0] vs. 21.3 [20.5-22.4] mm, $p < 0.0001$) and lower proportions of concordant grading of AS (60 vs. 88%, $p < 0.0001$) and severe AS (49 vs. 96% severe AS, $p < 0.0001$) compared to Asian patients. Caucasians also had lower AVC (men: 2183 [764-3840] vs. 3374 [2214-5252] AU, women: 866 [66-1863] vs. 1865 [939-2757] AU, all $p < 0.0001$) and AVCd (men: 483 [198-947] vs. 925 [614-1396] AU/ cm^2 , women: 236 [18-466] vs. 535 [296-760] AU/ cm^2 , all $p < 0.0001$) than Asians. The proportion of patients with severe AVC (>2065 AU in men, >1274 AU in women) or severe AVCd (>476 AU/ cm^2 in men, >292 AU/ cm^2 in women) were lower in Caucasian vs. Asian patients (AVC: 48 vs. 73%, $p < 0.0001$ and AVCd: 48 vs. 80%, $p < 0.0001$).

9.6.2. Accuracy of AVC and AVCd to Identify Severe AS in Patients with BAV

ROC curves were used in BAV patients with concordant (MG-AVAi) grading of AS severity to establish sex- and ethnic-specific AVC and AVCd thresholds for severe AS and to compare with thresholds previously proposed and validated for patients with TAV (**Figure 9-2, Panel A to L**).

The area under the curve (AUC) in all subgroups of patients were ≥ 0.82 . In the entire cohort, $AUC_{(AVC)}$ and $AUC_{(AVCd)}$ were 0.89 and 0.93 respectively in men versus 0.85 and 0.88 in women (**Figure 9-2, Panel A to D**). There were no significant differences in terms of AUC between men and women regarding AVC (0.89 vs. 0.85, $p = 0.38$) or AVCd (0.93 vs. 0.88, $p = 0.17$). However, $AUC_{(AVCd)}$

was significantly larger than $AUC_{(AVC)}$ in both men and women (both $p=0.01$). The $AUC_{(AVC)}$ and $AUC_{(AVCd)}$ were 0.90 and 0.93 respectively in Caucasian men versus 0.83 and 0.84 in Caucasian women, with no significant difference in AUC between men versus women or AVC vs. AVCd (**Figure 9-2, Panel E to H**).

The $AUC_{(AVC)}$ and $AUC_{(AVCd)}$ were 0.84 and 0.88 in Asian men respectively versus 0.82 and 0.87 in Asian women, with no significant difference in AUC between groups (**Figure 9-2, Panel I to L**).

There were no significant differences in AUC between Caucasian men versus Asian men ($p=0.39$ and $p=0.46$, respectively for $AUC_{(AVC)}$ and $AUC_{(AVCd)}$) (**Figure 9-2, Panel E vs. I and F vs. J**) or between Caucasian women versus Asian women ($p=0.74$ and $p=0.97$, respectively for $AUC_{(AVC)}$ and $AUC_{(AVCd)}$) (**Figure 9-2, Panel G vs. K and H vs. L**).

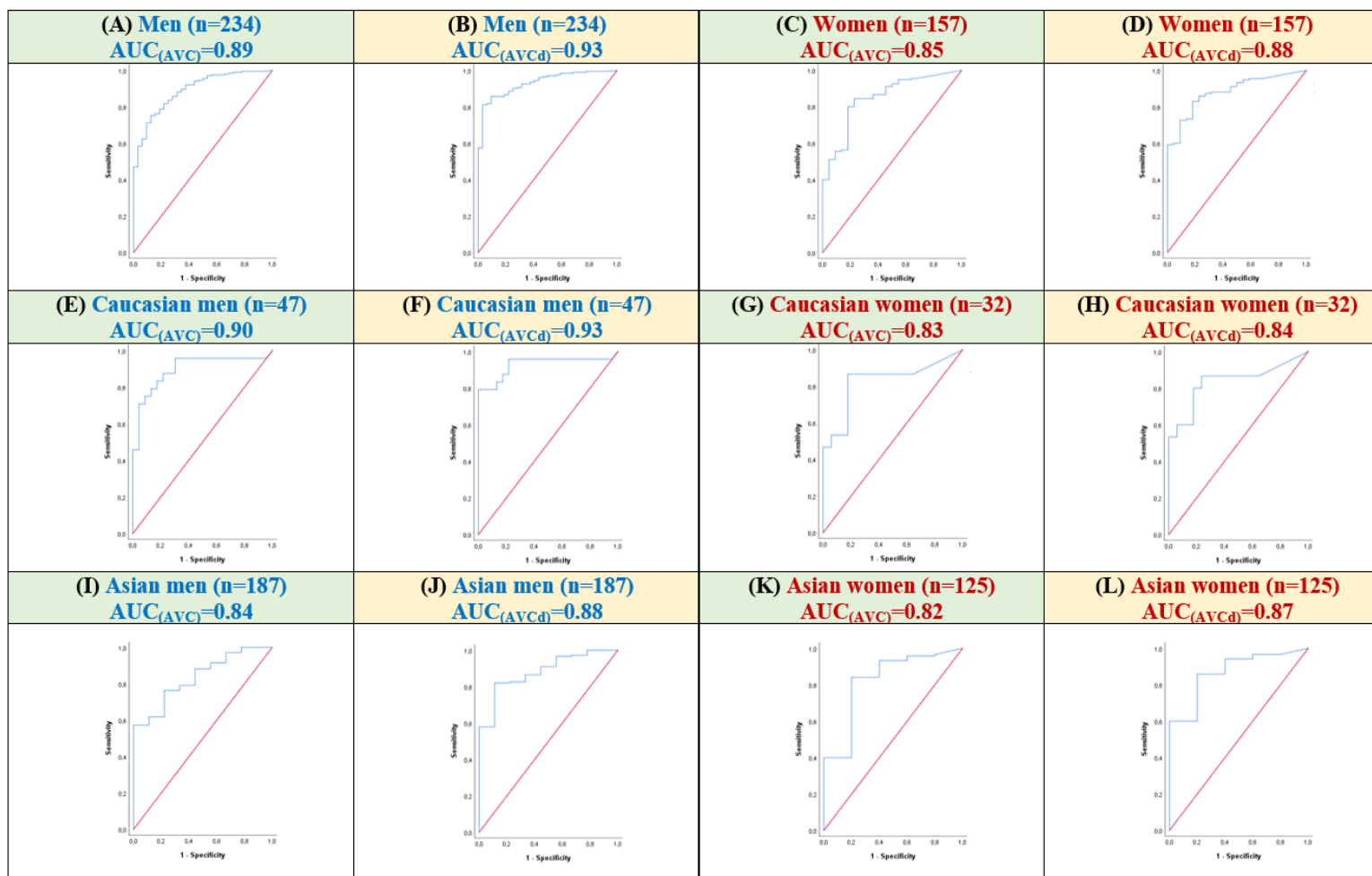


Figure 9-2 : Receiver Operating Characteristic (ROC) curves and areas under the curve (AUC) according to aortic valve calcification (AVC) and AVC density (AVCd) in the different subgroups of patients with bicuspid aortic valves (BAV).

Caption: ROC curves for AVC are presented in panel A (all men), C (all women), E (Caucasian men), G (Caucasian women), I (Asian men) and K (Asian women) while for AVCd they are presented in panel B (all men), D (all women), F (Caucasian men), H (Caucasian women), J (Asian men) and L (Asian women).

9.6.3. Sex- and Ethnic-specific Thresholds of AVC and AVCd in Patients with BAV

Sex-specific thresholds for severe AS derived from ROC curves are presented in **Tableau 9-2**. In this cohort of BAV patients, without taking into account the ethnicity, the best thresholds were, respectively in men and women, 2315 AU (Se/Sp=82/78%) and 1103 AU (Se/Sp=80/82%) for AVC and 561 AU/cm² (Se/Sp=86/91%) and 301 AU/cm² (Se/Sp=83/82%) for AVCd. Compared to thresholds previously proposed by Clavel et al. in a cohort of mostly TAV patients, we found that women with BAV had similar thresholds for AVC (1103 vs. 1274 AU) or AVCd (301 vs. 292 AU/cm²). However, in men with BAV, we found that the optimal thresholds were slightly higher vs. those proposed by Clavel et al. (AVC: 2315 vs. 2065 AU and AVCd: 561 vs. 476 AU/cm²).

When analyses were stratified according to ethnicity, thresholds for severe AS in Caucasian patients were, respectively, in men and women, 2208 AU (Se/Sp=83/83%) and 1230 AU (Se/Sp=87/82%) for AVC, and 474 AU/cm² (Se/Sp=88/83%) and 358 AU/cm² (Se/Sp=80/82%) for AVCd. In Asian patients, thresholds for men and women were, respectively, 2582 AU (Se/Sp=76/78%) and 924 AU (Se/Sp=84/80%) for AVC, and 640 AU/cm² (Se/Sp=82/89%) and 255 AU/cm² (Se/Sp=86/80%) for AVCd. Compared to thresholds found by Clavel et al. in a cohort of mostly TAV Caucasian patients, our study shows that Caucasian patients with BAV had similar AVC (2208 vs. 2065 AU in men and 1230 vs. 1274 AU in women) and AVCd thresholds (474 vs. 476 AU/cm² in men and 358 vs. 292 AU/cm² in women). In Asian patients, men with BAV had higher AVC (2582 vs. 2065 AU) and AVCd (640 vs. 476 AU/cm²) thresholds vs. those reported by Clavel et al. On the other hand, in Asian women with BAV, the threshold for severe AVC was lower (924 vs. 1274 AU) than that from Clavel et al. study. However, the AVCd threshold was similar (255 vs. 292 AU/cm²).

Tableau 9-2 : Sex-specific thresholds for severe AVC and AVCd in patients with BAV and its subgroups according to ethnicity

		AVC				AVCd		
			Clavel et al. (mainly TAV cohort)	Present Study (BAV cohort)			Clavel et al. (mainly TAV cohort)	Present Study (BAV cohort)
All	Men (n=234)	AUC	0.90	0.89	Men (n=234)	AUC	0.92	0.93
		Threshold Se/Spe (%)	2065 89/80	2315 82/78		Threshold Se/Spe (%)	476 90/80	561 86/91
	Women (n=157)	AUC	0.91	0.85	Women (n=157)	AUC	0.93	0.88
		Threshold Se/Spe (%)	1274 86/89	1103 80/82		Threshold Se/Spe (%)	292 92/81	301 83/82
Caucasians	Men (n=47)	AUC	0.90	0.90	Men (n=47)	AUC	0.92	0.93
		Threshold Se/Spe (%)	2065 89/80	2208 83/83		Threshold Se/Spe (%)	476 90/80	474 88/83
	Women (n=32)	AUC	0.91	0.83	Women (n=32)	AUC	0.93	0.84
		Threshold Se/Spe (%)	1274 86/89	1230 87/82		Threshold Se/Spe (%)	292 92/81	358 80/82
Asians	Men (n=187)	AUC	0.90	0.84	Men (n=187)	AUC	0.92	0.88
		Threshold Se/Spe (%)	2065 89/80	2582 76/78		Threshold Se/Spe (%)	476 90/80	640 82/89
	Women (n=125)	AUC	0.91	0.82	Women (n=125)	AUC	0.93	0.87
		Threshold Se/Spe (%)	1274 86/89	924 84/80		Threshold Se/Spe (%)	292 92/81	255 86/80

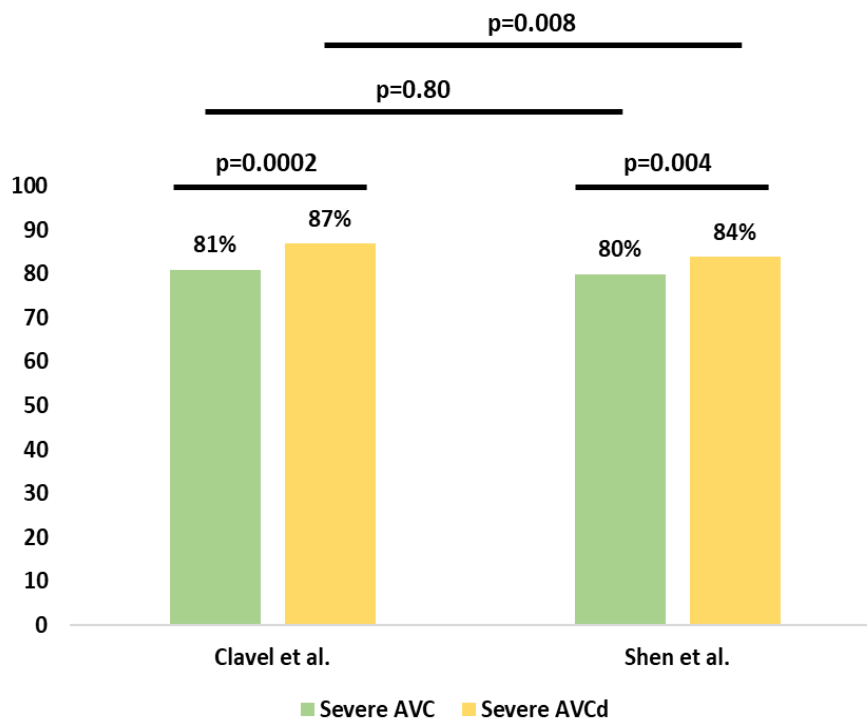
AUC, area under the curve; AVC, aortic valve calcification; AVCd, aortic valve calcification density; BAV, bicuspid aortic valve; Se, sensitivity; Spe, specificity; TAV, tricuspid aortic valve.

9.6.4. Prevalence of Severe AVC and Severe AVCd According to Optimal Thresholds in Case of Concordant or Discordant AS Grading

In the 391 patients with concordant grading of AS severity, 337 patients had hemodynamically severe AS. In those 337 patients, AVC and AVCd thresholds by Clavel et al. (AVC: 2065 AU in men and 1274 AU in women; AVCd: 476 AU/cm² in men and 292 AU/cm² in women) classified respectively 81% and 87% of patients as severe (AVC vs. AVCd, p=0.0002), whereas those of the present study (AVC: 2315 AU in men and 1103 AU in women; AVCd: 561 AU/cm² in men and 301 AU/cm² in women) identified 80% and 84% of patients as severe (AVC vs. AVCd, p=0.004) (**Figure 9-3, Panel A**). The prevalence of severe AS was higher with AVCd than with AVC.

In the subset of 94 patients with discordant grading of AS, AVC identified 36% and 37% (p=1.00) of patients with severe AS using thresholds proposed by Clavel et al. vs. those proposed in the present study while AVCd identified 43% vs. 36% (p=0.03) patients with severe AS (**Figure 9-3, Panel B**).

Panel A: Concordant Grading Severe AS (n=337)



Panel B: Discordant Grading of AS Severity (n=94)

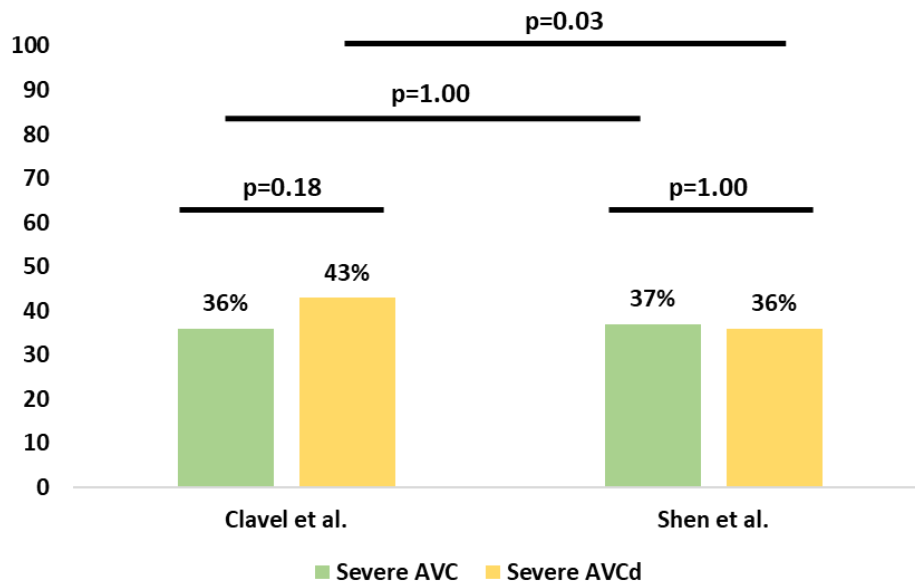


Figure 9-3 : Prevalence of severe AVC and severe AVCd according to optimal thresholds by Clavel et al. and by Shen et al. [present study] in patients with concordant grading severe AS (Panel A) or discordant grading (Panel B) of AS severity at echocardiography.

9.7. Discussion

The main findings of this study were that: 1) Sex-specific thresholds of AVC and AVCd previously established by Clavel et al. in patients with mostly TAV are robust and showed good accuracy to identify hemodynamically severe AS in patients with BAV; 2) Optimal thresholds of AVC and AVCd obtained in the present study were overall similar in Caucasian but higher in Asian men and slightly lower in Asian women compared to thresholds previously reported by Clavel et al. for TAV patients.

9.7.1. AVC and AVCd by CT as a tool to confirm AS severity

AS severity is routinely assessed by echocardiography in clinical practice and accurately assessing the true severity of AS is of utmost importance to determine the need for aortic valve replacement (242). However, discordant grading of AS severity on echocardiographic exam is found in approximately 30% of patients with AS and, in the absence of measurement errors, is related to a low flow state ($SV_i < 35 \text{ ml/m}^2$) or inherent inconsistencies between Doppler echocardiography hemodynamic parameters (9, 212). Measurement of AVC by CT has emerged in the recent years as a simple and accurate method to confirm AS severity and has since been included in the European guidelines for the management of AS (220). Sex-specific AVC and AVCd thresholds for severe AS

have been developed, validated and found to be strongly associated with clinical outcomes (25, 221, 348).

However, previous studies, in which thresholds have been established and validated, consisted mainly of patients with TAV and mainly of Caucasians (25, 221). Our study extends the thresholds previously reported by Clavel et al., to identify severe AS in patients with BAV. This analysis is important and relevant because subjects with BAV generally present AVC at a younger age and with more severe AVC than TAV (125). Also, some patients with BAV might present with significant AS but with no or few calcifications, such as younger women with BAV (24).

In this study, we found that AVC and AVCd thresholds proposed by Clavel et al. and included in the European guidelines showed reasonably good accuracy ($\geq 81\%$) to identify severe AS in patients with BAV suggesting that these thresholds can also be applied clinically in the BAV population. Compared to absolute AVC, AVCd provided slightly better correct classification of AS severity in this BAV cohort, and especially in Asian women. This superiority of AVCd vs. AVC may be related to the fact that AVCd takes into account the inter-individual variability in aortic annulus area, which may be particularly important between women vs. men, Asians vs. Caucasians, and BAV vs. TAV.

9.7.2. Severe AVC and AVCd Thresholds According to Valve Phenotype, Sex and Ethnicity

Few studies have examined the accuracy and thresholds of AVC and AVCd to identify severe AS in the BAV population. In a Korean population with BAV, Choi et al. found a threshold of 2573 AU (AUC=0.80, Se/Spe=73/82%) in men and 1423 AU (AUC=0.80, Se/Spe=68/91%) in women to define severe AS in BAV patients (349). These thresholds are consistent with what we found in Asian men but are higher compared to what we found in Asian women. The difference in our findings vs. those reported by Choi et al. (349) may be related to the fact that they included patients with mixed aortic valve disease, whereas we only included patients with AS. In a Chinese population with BAV, Ren et al. found a threshold of 897 AU to be associated with severe AS (AUC=0.86, Se/Spe=87/72%) (350). However, they did not differentiate between the sexes, did not provide thresholds for AVCd, and they included patients with aortic regurgitation and with mixed aortic valve disease. Potential mechanisms that might explain the higher degree of calcification in BAV vs. TAV, and particularly in men, are underlying genetic mutations, such as those found in the *NOTCH1* gene. Indeed, *NOTCH1* has been associated not only with the development of BAV, but also with AS and accelerated calcification of the aortic valves (66). Also, mechanical stresses imposed on the aortic valve leaflets

are more important in BAV than TAV due to eccentricity of the aortic valve jet, which might contribute to accelerate the calcification process (340, 351).

9.7.3. Ethnic-Related Differences in Patients with AS and/or with BAV

Jilaihawi et al. reported that among patients undergoing transcatheter aortic valve replacement (TAVR), Chinese patients had a higher degree of calcification than Caucasian patients (136). The reason explaining this finding is still unclear as the Chinese patients in this previous study were younger and had fewer risk factors and comorbidities than the Caucasians. Interestingly, they also found that BAV was more frequent in Chinese patients undergoing TAVR (almost 50% in their TAVR series), than in Caucasian TAVR series (<2-10%). Another study by Liu et al. reported a higher prevalence of BAV in Chinese people, where among 14 530 Chinese children, there was a prevalence of 7.9% for BAV (137). In the present study, we found that the optimal thresholds of both AVC and AVCd to identify hemodynamically severe AS were higher in Asian men with BAV compared to those in Caucasian men with BAV and to those previously reported by Clavel et al. for Caucasian men. On the other hand, in Asian women, the AVC threshold was lower than in Caucasian women with BAV or with TAV but this difference was no longer present when using AVCd. Taken together, these findings suggest that there may be ethnic differences in the occurrence of BAV as well as in the pathways leading to the development of calcification, especially in men. Further studies are needed to investigate these potential differences in the aortic valve calcific processes between Asian vs. Caucasian populations.

9.8. Study Limitations

Firstly, the vast majority of patients included in this study, and especially the Asian patients, presented with severe AS. Secondly, several sub-group analyses were based on small number of patients. Finally, this study only included patients of Caucasian or Asian ethnicity. Our findings might not apply to patients of Hispanic or African-American ethnicity and further studies focused on those subgroups are needed.

9.9. Conclusion and Clinical Implications

The optimal thresholds of AVC and AVCd to identify hemodynamically severe AS obtained in BAV patients are similar in Caucasians but higher in Asian men compared to thresholds previously reported by Clavel et al. for the TAV population. Nonetheless, the thresholds currently proposed in the guidelines are robust and have good ($\geq 81\%$) accuracy in BAV patients. They can be applied in patients with BAV to confirm AS severity, preferably with AVCd as it performs slightly better than AVC.

Although this study suggests that Asian men with BAV may have a higher AVC burden for a given degree of AS hemodynamic severity, the AVC and AVCd thresholds currently proposed in the guidelines appear to be adequate (accuracy $\geq 81\%$) to identify severe AS in the BAV population. Furthermore, given the important inter-individual variability in aortic annulus size, it may be preferable to use the AVCd rather than the AVC in the BAV population, and particularly in Asian women.

9.10. Conflicts of interest

The department of Cardiology of the Leiden University Medical Center received unrestricted research grants from Abbott Vascular, Bayer, Biotronik, Bioventrix, Boston Scientific, Edwards Lifesciences, GE Healthcare and Medtronic. Jeroen J. Bax received speaker fees from Abbott Vascular. Victoria Delgado received speaker fees from Abbott Vascular, MSD, Medtronic, Edwards Lifesciences and GE Healthcare.

Chapitre 10. Discussion et conclusions

10.1. La bicuspidie valvulaire aortique et la non-compaction du ventricule gauche

Certaines études de la littérature ont suggéré que la prévalence de non-compaction du VG était plus élevée chez les patients avec une BAV que dans la population générale (22, 23). En effet, la BAV étant associée avec de nombreuses autres anomalies congénitales cardiaques et présente dans de nombreux syndromes, il a été suggéré et il ne serait pas surprenant qu'elle soit également associée avec une prévalence plus importante de non-compaction du VG, une cardiomyopathie congénitale. Les précédentes études présentaient cependant comme principale limite, l'absence de groupe contrôle comparatif avec des sujets sains porteurs de TAV. Pour comparer les patients avec une BAV et des sujets sains avec une TAV (sujets contrôles) par rapport à la prévalence de non-compaction du VG, nous avons donc conduit une étude rétrospective dans laquelle nous avons inclus des patients avec BAV et des sujets sains avec TAV qui ont tous eu une IRM (**Chapitre 6, objectif n°1**). Cette IRM a permis d'évaluer les différents segments myocardiques du VG et d'établir la présence ou l'absence de non-compaction du VG.

Nous avons pu observer qu'en utilisant trois critères différents et précédemment publiés dans la littérature pour identifier la non-compaction du VG (3 seuils différents de ratio NC/C), les patients avec BAV ne présentaient pas plus de non-compaction du VG comparativement aux sujets contrôles (180, 194, 195). Les résultats allaient également dans le même sens lorsque nous faisons des sous-analyses chez les patients avec BAV en fonction des différents types de dysfonction valvulaire (fonction valvulaire normale, IA ou SA). Il n'y avait pas de différence entre les sous-groupes de patients avec BAV. Enfin, même après l'ajustement pour divers facteurs confondants, la BAV n'était pas un prédicteur de non-compaction du VG. Au contraire, les analyses multivariées nous montraient même une relation inverse avec la BAV qui était significativement associée avec moins de non-compaction du VG. Une des hypothèses pouvant expliquer ces résultats est que les différents seuils proposés dans la littérature sont inadéquats pour définir la non-compaction du VG. En effet, comme nous pouvons le voir dans notre étude, la proportion de sujets sains avec TAV ou de patients avec BAV rencontrant les seuils de non-compaction est très élevée, surtout avec les méthodes évaluant le myocarde en diastole (méthodes de *Petersen et al.* et de *Fazio et al.*) comparativement à celle de *Jenni et al.* qui fait une évaluation en systole. Les seuils utilisés et présentés dans les études précédentes semblent donc trop sensibles et ont une spécificité insuffisante pour détecter la non-compaction du VG (180, 194, 195). Ceci est d'autant plus conforté par le fait que les sujets contrôles

et les patients avec BAV à l'étude ne présentent pas de signes cliniques ou de symptômes associés à de la non-compaction du VG. De futures études sont donc nécessaires pour définir des seuils diagnostiques plus spécifiques et celles-ci nécessiteront de passer par des cohortes de patients plus importantes, avec une non-compaction du VG associée à des signes cliniques (patients présentant des symptômes ou développant des événements adverses) et avec une caractérisation adéquate et précise du myocarde à l'aide de différentes modalités d'imagerie.

Notre étude présente quelques limitations dont les principales sont : les différences de caractéristiques de base existant entre les patients avec BAV et les sujets contrôles (différences dans l'âge et la proportion d'hommes) et la présence de groupes de patients de petite taille, qui est limitante surtout lorsque nous procédons à des sous-analyses en fonction des atteintes valvulaires chez les patients avec BAV. Par ailleurs, nous avons utilisé le critère de *Jenni et al.* comme critère de non-compaction du VG pour cette étude d'IRM, or ce dernier a été établi pour l'ETT et n'a jamais été validé pour l'IRM. Cependant, en utilisant des critères identiques chez les patients avec BAV et chez les sujets contrôles avec TAV, et même après l'ajustement pour des facteurs confondants dans les analyses multivariées, nous aboutissons toujours à la conclusion que la non-compaction du VG n'est pas plus fréquente chez les patients avec BAV et que ces derniers ne sont pas plus à risque de développer cette cardiomyopathie. Les résultats de cette étude suggèrent donc que le dépistage systématique pour la non-compaction du VG n'est pas nécessaire chez les patients avec BAV. Néanmoins, des efforts devraient être faits notamment en concevant des études qui seraient en mesure d'améliorer la spécificité des critères déterminant la non-compaction du VG ou en établissant de nouveaux critères plus adaptés et plus spécifiques.

10.2. La bicuspidie valvulaire aortique et la progression de la sténose aortique

Les évidences d'une initiation plus précoce de la SA chez les patients avec BAV sont bien établies (4, 9). Cependant, la littérature manquait d'évidences robustes et d'études longitudinales évaluant face à face la progression de la SA chez des patients avec BAV et TAV pour répondre à la question, à savoir si la BAV est associée à une progression plus rapide de la SA comparativement à une TAV.

L'étude PROGRESSA, dans le cadre de laquelle mes principaux travaux de doctorat ont été conduits, permet d'évaluer aussi bien la progression hémodynamique de la SA déterminée par ETT que la progression anatomique de la SA mesurée par TDM. Nous avons donc voulu conduire une étude comparative entre les patients avec BAV et TAV vis-à-vis de la progression de la SA dans le cadre de cette étude (**Chapitre 7, objectif n°2**). L'étude que nous avons effectuée présente l'avantage

d'avoir le même temps de suivi de deux ans chez tous les patients avec BAV et TAV, et ce pour les deux modalités d'imagerie, à savoir l'ETT et le TDM. Ainsi, nous avons pu montrer que sur une période de suivi identique, la progression aussi bien hémodynamique qu'anatomique est similaire entre les patients avec BAV et TAV. Cependant, en ajustant pour les facteurs confondants dont l'âge et les différents facteurs de risque cardiovasculaires, la BAV s'est révélée être un déterminant de progression plus rapide de la SA et de survenue plus importante d'événements (RVA et/ou décès). Les hypothèses qui peuvent expliquer ce risque plus accru de progression rapide de la SA chez les patients avec BAV sont : une prédisposition génétique associée avec la BAV, la présence de facteurs de stress hémodynamiques et la présence de stress de cisaillement reliés à la morphologie valvulaire anormale de la BAV (13, 51, 66, 340). En effet, des mutations génétiques ont déjà été associées avec le développement de la BAV et de la SA (ex : *NOTCH1*). Il est possible que des mutations dans *NOTCH1* ou dans d'autres gènes qui n'ont pas encore été mis en évidence puissent entraîner une progression plus rapide de la SA chez les BAV. En ce qui concerne les facteurs de stress hémodynamiques ou les stress de cisaillement dus à la morphologie anormale de la BAV, ils peuvent contribuer à altérer la valve aortique et à accélérer la dégénérescence des feuillets valvulaires étant donné que la BAV y est soumise précocement et continuellement sur le long terme. Ces stress mécaniques pourraient causer une dysfonction de l'endothélium valvulaire de manière précoce chez les patients avec BAV et potentiellement accélérer les mécanismes physiopathologiques de la SA et donc entraîner une progression plus rapide de la maladie.

Notre étude présente cependant certaines limites dont la principale est le faible nombre de patients avec BAV. Ce faible nombre de patients avec BAV est en partie dû au fait que seuls les patients avec des suivis d'ETT et de TDM concomitants pendant un suivi de deux ans étaient inclus dans cette sous-étude de l'étude PROGRESSA. Ce faible nombre de patients avec BAV a donc limité notre puissance statistique et ne nous a pas permis de faire des analyses plus poussées, notamment d'investiguer l'effet du sous-type de la BAV sur la progression de la SA. Néanmoins, nous pouvons conclure que chez des patients avec SA avec un âge et un profil de risque similaires, la progression de la SA sera plus rapide chez les patients avec une BAV que chez ceux avec une TAV. Les patients avec une SA sur une BAV nécessitent donc un suivi régulier et plus rapproché, avec un contrôle et un traitement adéquat de leurs facteurs de risque cardiovasculaires, car bien qu'ils soient plus jeunes et semblent moins à risque de prime abord, ils sont susceptibles de progresser plus rapidement leur SA et plus à risque d'avoir des événements adverses. Les facteurs de risque cardiovasculaires doivent être traités agressivement et de manière optimale. Ainsi, il faut s'assurer que les patients soient éduqués et comprennent bien l'importance d'avoir une bonne hygiène de vie et de prendre leur

médication régulièrement. De plus, le suivi médical par le médecin de famille et/ou le cardiologue devra vérifier que les comorbidités telles que l'hypertension, le diabète ou encore la dyslipidémie soient bien traitées, car ce sont des facteurs de risque traitables et corrigibles. Des études futures avec un plus grand nombre de patients avec BAV et une plus longue durée de suivi seraient intéressantes pour confirmer ces résultats, mais aussi pour évaluer le rôle potentiel du sous-type de BAV dans la rapidité de progression de la SA.

10.3. La bicuspidie valvulaire aortique et les déterminants associés avec la progression de la sténose aortique

Dans le **Chapitre 7 (objectif n°2)**, nous avons montré que la BAV était un déterminant de progression plus rapide de la SA. Cependant, nous n'avions pas pu établir dans cette même étude les déterminants associés avec une progression plus rapide de la SA dans chacun des deux groupes de patients (BAV vs. TAV). Tout comme il y a un manque d'études longitudinales comparant face à face la progression de la SA chez des patients avec BAV et des patients avec TAV, il n'y a pas non plus d'études évaluant les déterminants d'une progression plus rapide de la SA chez ces deux groupes de patients de manière distincte.

Nous avons donc cherché à évaluer les déterminants d'une progression hémodynamique plus rapide de la SA chez les patients avec BAV et chez les patients avec TAV (**Chapitre 8, objectif n°3**). Notre étude a encore une fois été effectuée dans le cadre de l'étude PROGRESSA et a permis de mettre en évidence des déterminants de progression différents entre les patients avec une BAV et ceux avec une TAV. Les déterminants d'une progression hémodynamique plus rapide de la SA chez les patients avec BAV étaient l'obésité et le diabète tandis que chez les patients avec TAV, ils étaient la sévérité de base de la SA et l'insuffisance rénale. Notre étude a évalué la progression hémodynamique annualisée de la SA durant un temps de suivi médian de 3.5 ans, chez des patients avec une SA légère à modérée initialement. La différence dans les déterminants de progression est probablement, ou du moins en partie, liée à l'âge. En effet, des études précédentes ont mis en évidence que les mécanismes impliqués dans la progression de la SA étaient différents entre des patients jeunes et des patients plus âgés. Chez les patients avec une BAV, généralement plus jeunes, il semble que les facteurs cardio-métaboliques soient davantage associés avec la progression de la SA alors que chez les patients avec une TAV, souvent plus âgés, les facteurs reliés au métabolisme phosphocalcique semblent être plus impliqués (91, 106, 109, 117, 118, 121-123, 345, 346).

Les principales faiblesses de notre étude sont que certains facteurs qui peuvent avoir un rôle dans la progression de la SA peuvent ne pas avoir été mesurés ou inclus dans le contexte de cette étude. Nous

pouvons par exemple penser à la Lp(a) ou à la quantification de la calcification valvulaire. Par ailleurs, cette étude s'est concentrée sur les facteurs de progression de la sévérité hémodynamique et il est possible que ces trouvailles ne soient pas applicables à la progression de la sévérité anatomique (score calcique). Nous n'avons pas inclus la progression anatomique dans cette étude car le nombre de patients n'était pas suffisant pour faire une évaluation adéquate avec une puissance statistique appropriée des déterminants de progression anatomique entre les patients avec une BAV et ceux avec une TAV. En outre, notre étude a aussi mis en évidence des interactions entre la morphologie de la valve aortique et l'obésité ou le diabète. En effet, chez les patients avec une BAV, la présence d'obésité ou de diabète semblait être associée avec une progression plus rapide de la SA (comparativement à des patients avec BAV qui n'en présentaient pas), alors que cette différence n'était pas visible chez les patients avec une TAV. Cependant, nous pouvons voir que notre étude était limitée du point de vue de la puissance statistique pour faire des analyses de sous-groupes car ces dernières n'ont pas permis de mettre en évidence des différences statistiquement significatives dans la progression de la SA dans tous les sous-groupes de patients.

En bref, les résultats de notre étude montrent que les déterminants d'une progression plus rapide de la SA sont différents en fonction de la morphologie valvulaire. La BAV en soi est elle-même un prédicteur de progression plus rapide de la SA, mais notre étude souligne en plus l'importance de bien contrôler et traiter les facteurs de risque cardiovasculaires, surtout chez les patients avec BAV, car ces patients généralement plus jeunes sont à risque de progresser plus rapidement leur SA en présence d'obésité et de diabète, comparativement aux patients avec TAV. Ainsi, le diabète doit être bien contrôlé avec la mise en place de médication adéquate et l'ajustement des doses si nécessaire, et les patients doivent être régulièrement suivis à cet effet. De même, les patients obèses peuvent être conseillés et orientés vers un programme de modification des habitudes de vie avec un suivi en nutrition pour l'enseignement des notions de diète équilibrée et un suivi en kinésiologie pour le développement d'un programme d'activité physique, en plus du contrôle des autres facteurs de risque cardiovasculaires (hypertension, dyslipidémie, ...). Il est impératif de contrôler tous les facteurs de risque modifiables pour tenter de retarder la progression de la maladie chez les patients avec BAV. Les mécanismes sous-jacents à ces différents facteurs de risque dans la progression de la SA doivent cependant être investigués et déterminés dans de futures études.

10.4. La bicuspidie valvulaire aortique et les seuils de calcification valvulaire déterminant une sténose aortique sévère

La calcification valvulaire aortique est une des lésions, sinon la lésion, principalement responsable de la sévérité hémodynamique de la SA. Chez les patients avec une évaluation hémodynamique non

concluante à l'ETT, la mesure du score calcique par TDM peut être utile pour confirmer ou reclassifier la sévérité de la SA. Les études portant sur l'évaluation du score calcique spécifiquement chez les patients avec BAV manquent dans la littérature et la validité des seuils établis dans les études précédentes n'a jamais été montrée chez les patients avec BAV. Il était donc important de conduire une étude ciblant ce groupe de patients avec BAV (**Chapitre 9, objectif n°4**). Notre étude est une étude multicentrique internationale qui a collecté les données hémodynamiques et anatomiques de presque 500 patients avec une BAV. Elle a permis de valider les seuils de calcification précédemment établis dans la littérature et de faire des analyses en fonction du sexe (masculin et féminin) mais aussi en fonction de l'ethnicité (caucasienne ou asiatique) des patients.

Nous avons trouvé que les seuils de calcification valvulaire établis précédemment permettent de classer correctement la sévérité de la SA chez les patients avec BAV et qu'ils sont valides et applicables chez cette population. Dans les analyses où nous avons déterminé les seuils correspondant à une SA sévère dans notre cohorte de patients avec BAV, nous avons trouvé des seuils proches de ceux établis précédemment par *Clavel et al.* aussi bien chez les hommes que chez les femmes (25). De manière intéressante, nous avons aussi observé que les seuils étaient similaires entre les patients caucasiens avec BAV de notre étude et ceux trouvés dans la population majoritairement caucasienne avec TAV de l'étude de *Clavel et al.* Par contre, les seuils semblaient être un peu plus élevés chez les hommes asiatiques avec BAV comparativement aux hommes caucasiens avec TAV, alors que les femmes asiatiques avec BAV avaient des seuils semblables voir légèrement plus bas que ceux des femmes caucasiennes avec TAV. Nous ne pouvons pas encore expliquer ces différences ethniques, mais certaines études avaient aussi observé que les patients asiatiques avec SA présentaient plus de calcification valvulaire que les patients caucasiens (136). Les hypothèses que nous pouvons évoquer pour expliquer ces différences sont : des prédispositions génétiques différentes et des mécanismes physiopathologiques différents entre les Asiatiques et les Caucasiens dans la survenue et/ou la progression de la SA. Par exemple, nous pouvons émettre l'hypothèse que le seuil de calcification valvulaire un peu plus faible chez les femmes asiatiques est peut-être dû à une présence ou une implication plus importante des processus fibrotiques chez ces patientes. Cependant, de futures études sont nécessaires pour investiguer et valider ou infirmer ces hypothèses.

La principale limite de notre étude est la prédominance de SA sévère, notamment chez les patients asiatiques qui constituent la plus grande proportion des patients de cette étude. Étant donné que les patients nécessitaient à la fois une ETT et un TDM, et à moins d'avoir des études prospectives observationnelles ou des registres qui collectent ces données, la plupart des patients inclus dans cette étude étaient donc des patients avec une SA sévère en attente d'une intervention, dont des patients

qui avaient reçu une évaluation pré-TAVI par TDM. Comparativement aux patients asiatiques, les patients caucasiens étaient moins nombreux ce qui a pu limiter nos analyses de sous-groupes lorsque le sexe et l'ethnicité étaient considérés de manière simultanée. Néanmoins, notre étude demeure une des rares à s'être intéressée aux patients avec une SA sur BAV en ce qui concerne la mesure et l'utilisation du score calcique de la valve aortique.

Notre étude a montré que plus de 80% des patients avec une BAV étaient classés correctement avec les seuils de calcification précédemment établis par *Clavel et al.* et nous conforte donc dans l'utilisation de cet outil pour confirmer la sévérité de la SA chez les patients avec BAV. Cependant, il est important de garder en tête que certains sous-groupes de patients tels que les jeunes femmes avec BAV peuvent présenter une SA significative sans calcification de leur valve aortique (24), et que des précautions sont toujours de mise quant à l'utilisation et l'interprétation du score calcique mesuré par TDM. Pour confirmer les résultats de cette étude et aller plus loin dans la compréhension, il serait intéressant d'investiguer davantage les différences ethniques observées pour la calcification valvulaire aortique dans des études subséquentes mieux balancées en terme de patients asiatiques et caucasiens, de même qu'en terme de sévérité de la SA, et éventuellement inclure d'autres ethnicités telles que des patients afro-américains.

10.5. Perspectives d'études dans la bicuspidie valvulaire aortique

10.5.1. Études génétiques dans le contexte de la bicuspidie valvulaire aortique et de la sténose aortique

Tout d'abord, d'un point de vue génétique, des études sont encore nécessaires pour identifier les mutations génétiques causant la BAV, ainsi que les différentes complications et dysfonctions cardiovasculaires associées. Dans le contexte de la SA, des études génétiques telles que des études d'association pangénomiques pourraient permettre d'identifier des variants génétiques associés avec une progression plus rapide de la SA. Ceci pourrait permettre de cibler des patients « progresseurs rapides » de manière globale sans distinction de la morphologie valvulaire et/ou de manière plus spécifique en fonction de la morphologie valvulaire (BAV vs. TAV). Un effort devrait également être fait dans les études visant à déterminer les différences de profil d'expression génétique entre les BAV et les TAV. Certaines études dont celle de *Guaque et al.* ont montré que les SA sur BAV et les SA sur TAV avaient des profils d'expression génétique différents, donc il s'agit d'une voie qui pourrait être davantage explorée pour essayer de mieux comprendre les mécanismes impliqués et menant au développement et/ou à la progression de la SA dans les deux phénotypes valvulaires (352). Par ailleurs, des études génétiques conduites chez des patients de différentes ethnicités pourraient

également aider à la compréhension des différences observées dans la calcification valvulaire, notamment entre les patients caucasiens et asiatiques. Nous pouvons émettre l'hypothèse que certains gènes ou mutations génétiques pourraient être impliqués différemment dans le développement de la calcification valvulaire entre ces deux ethnicités, ou que des voies de signalisation différemment modulées et faisant intervenir des processus physiopathologiques différents pourraient être à l'origine des différences ethniques observées. Ces études génétiques en fonction de l'ethnicité pourraient aussi permettre de conforter ou d'infirmer l'hypothèse suggérée par certaines études que la BAV surviendrait plus fréquemment dans les populations asiatiques.

Actuellement, les études génétiques en cours cherchent principalement à identifier les causes génétiques de la BAV comme l'étude *BAV Genetics (Clinical Trials #NCT01026571)* qui est une étude de cohorte qui a pour objectif de recruter 4000 patients avec BAV ou encore l'étude *Genetic risks for BAV disease (Clinical Trials #NCT01823432)* qui est une étude observationnelle de cohorte dont le but est de suivre 400 patients avec une BAV ou une valve aortique unicuspidale sur une période de 10 ans. Cette dernière planifie des analyses sur des échantillons sanguins dont des analyses génétiques et un suivi annuel téléphonique ou par courriel pour évaluer pendant la période de suivi de 10 ans la survenue d'évènements (anévrisme de l'aorte, dissection aortique et RVA).

10.5.2. Études portant sur les mécanismes physiopathologiques de la sténose aortique chez les patients avec bicuspidie valvulaire aortique

Davantage d'études portant sur les mécanismes physiopathologiques, notamment sur les processus de calcification valvulaire et de fibrose valvulaire, de même que sur les stress mécaniques inhérents à la BAV, sont nécessaires pour tenter d'identifier et/ou de mieux comprendre les différences macroscopiques et moléculaires entre les BAV et les TAV dans le développement et la progression de la SA. Une étude de *Voisine et al.* a récemment mis en évidence des différences en termes de calcification valvulaire et de fibrose valvulaire en fonction de l'âge, du sexe et de la morphologie de la valve aortique chez des patients avec SA dont la valve aortique a été explantée (135). La calcification valvulaire est un processus qui est plus prévalent chez les hommes que chez les femmes, mais elle semble être encore plus importante chez les hommes plus âgés avec BAV comparativement aux hommes avec TAV. La fibrose valvulaire est quant à elle un processus physiopathologique plus prépondérant chez les femmes que chez les hommes, peu importe l'âge et la morphologie valvulaire. Cependant, parmi les femmes, ce processus semble davantage marqué chez les jeunes femmes avec une BAV comparativement aux femmes plus âgées avec BAV ou aux femmes avec TAV. Les voies de signalisation et les mécanismes moléculaires exacts expliquant ces observations restent cependant

à être déterminés donc des études en ce sens seraient intéressantes et contribueraient à améliorer notre compréhension et nos connaissances des patients avec BAV ou TAV développant une SA.

10.5.3. Traitements futurs chez les patients avec bicuspidie valvulaire aortique et sténose aortique

Il n'existe actuellement aucune option pharmacologique permettant de ralentir la progression de la SA, que ce soit chez les patients avec TAV ou chez les patients avec BAV. Cependant, nous avons pu observer que les patients avec BAV constituaient souvent une très faible proportion des patients inclus dans les essais cliniques, notamment ceux qui avaient évalué l'effet des statines sur la progression de la SA (291, 292). Les futures études portant sur des traitements pharmacologiques devront donc inclure une proportion plus importante de patients avec BAV et prévoir des sous-analyses stratifiées pour la morphologie valvulaire car la réponse au traitement pourrait être différente entre les patients avec BAV et TAV.

Nous avons montré que les facteurs associés avec la progression de la SA étaient différents entre les patients avec BAV et TAV. Ainsi, il sera peut-être nécessaire d'envisager des options thérapeutiques différentes ou ciblant des mécanismes physiopathologiques différents entre les patients avec BAV et TAV. Par exemple, chez les patients avec TAV, il pourrait être davantage pertinent de cibler les voies reliées au métabolisme phosphocalcique, comme dans l'étude SALTIRE II (*Clinical Trials #NCT02132026*) qui évalue l'effet de molécules telles que les biphosphonates, classiquement prescrites pour traiter l'ostéoporose. Chez les patients avec BAV, il pourrait être plus pertinent de cibler les voies pro-inflammatoires, pro-fibrotiques et impliquant les voies métaboliques du diabète, de l'hypertension artérielle ou de la dyslipidémie. On pourrait penser que les traitements pour faire baisser les niveaux de Lp(a) pourraient s'avérer plus efficaces chez les patients avec BAV que chez les patients avec TAV. Une même thérapie pourrait avoir des réponses très différentes en fonction de l'âge, du sexe et/ou de la morphologie valvulaire des patients.

Concernant les traitements interventionnels tels que le TAVI, les patients avec BAV étaient exclus des essais cliniques randomisés. À ce jour, ils n'ont toujours pas fait l'objet d'études randomisées comparant le TAVI au RVA chirurgical. Bien que des études de registre aient montré des résultats acceptables et satisfaisants à court terme (272-277), des essais cliniques randomisés contrôlés chez des patients avec BAV doivent être conduits pour évaluer de manière objective l'effet du TAVI dans cette population de SA avec anatomie cardiovasculaire particulière et variable. Ces études pourraient par ailleurs permettre d'étudier une autre variable importante à considérer dans le TAVI : la durabilité des bioprothèses percutanées. Les patients avec BAV sont généralement plus jeunes que les patients

subissant un TAVI classiquement. Les études qui s'intéresseront au TAVI chez les patients avec BAV devront donc prévoir des suivis plus longs pour évaluer la fonctionnalité et la durabilité de ces bioprothèses percutanées à long terme. Les données sont encore très peu nombreuses sur le devenir à long terme des patients avec BAV après un TAVI, et la plupart des études évaluent le devenir de ces patients sur une période de suivi de seulement un à deux ans.

Dans les essais cliniques ou études qui s'intéresseront au TAVI chez les patients avec BAV, il serait aussi important de monitorer l'évolution des dimensions de l'aorte ascendante. En outre, peu d'études ont comparé l'effet du type de bioprothèse percutanée, c'est-à-dire auto-expansible vs. expansible sur ballon, sur du long terme. Il serait intéressant de savoir si l'un des deux types de bioprothèse serait associé avec de meilleurs résultats et une meilleure durabilité à long terme et donc si l'un des deux serait à privilégier chez les patients avec BAV. Par ailleurs, il serait également primordial d'évaluer l'effet et la nécessité de pré-dilatation et/ou de post-dilatation chez les patients avec BAV, compte tenu de leur anatomie valvulaire particulière et de la présence souvent beaucoup plus importante de calcifications des feuillets valvulaires. Toujours pour tenir compte de la morphologie particulière de la BAV, il faudrait évaluer la présence et l'évolution des IA péri-valvulaires post-TAVI même si ces dernières sont de plus en plus rares avec les nouvelles générations de bioprothèses percutanées. Les bioprothèses percutanées de nouvelle génération sont beaucoup plus performantes et donnent beaucoup moins d'IA péri-valvulaires, mais chez les patients avec BAV il serait important de le valider et de l'évaluer en fonction de différents paramètres tels que le type de bioprothèse percutanée utilisé, le sous-type de BAV ou encore l'état de la valve aortique native (avec notamment l'évaluation de la sévérité de l'atteinte calcique des feuillets valvulaires et de la présence de calcifications au niveau du raphé, deux éléments associés avec un taux de mortalité plus élevé selon *Yoon et al.* (278)).

Actuellement, certaines études sont en cours chez les patients avec une BAV. L'étude de registre internationale multicentrique *Bicuspid Aortic Valve Stenosis Transcatheter Aortic Valve Replacement Registry (Clinical Trials #NCT03836521)* a pour objectif d'évaluer les issues procédurales et cliniques de patients avec BAV et SA qui subissent un TAVI. Elle doit recruter 2000 patients et a pour issue primaire la survenue de décès de toute-cause évaluée à 1 mois puis annuellement pendant une durée de 5 ans. Les issues secondaires sont la survenue de décès cardiovasculaire, d'accidents vasculaires cérébraux, d'hospitalisations, de saignements majeurs, de complications vasculaires majeures, de dommages rénaux aigus, et l'évaluation hémodynamique de la bioprothèse (IA, gradient transvalvulaire moyen).

L'étude *Medtronic Transcatheter Aortic Valve Replacement Low Risk Bicuspid (Clinical Trials #NCT03635424)* a pour objectif d'évaluer la sécurité et l'efficacité de la procédure de TAVI à l'aide d'une bioprothèse *Medtronic* chez des patients avec BAV et SA sévère et à faible risque chirurgical pour un RVA. Il s'agit d'une étude prospective multicentrique qui a pour objectif de recruter 150 patients avec BAV de plus de 60 ans et qui auront une bioprothèse percutanée *Evolut R* ou *Pro*. Les issues primaires de l'étude sont la sécurité à 30 jours de la bioprothèse percutanée et de la procédure de TAVI (via l'évaluation de la mortalité de toute-cause, la survenue d'un accident vasculaire cérébral invalidant, la nécessité d'implanter un pacemaker ou encore la survenue d'un infarctus du myocarde) et l'efficacité à 7 jours de la bioprothèse percutanée et de la procédure de TAVI (via l'évaluation du taux de succès d'implantation). Les issues secondaires de l'étude seront évaluées annuellement pendant une période de 10 ans et incluent la survenue de décès de toute-cause et d'accidents vasculaires cérébraux, mais aussi la survenue d'endocardites, de saignements, de thromboses, l'évaluation de la performance hémodynamique, la survenue de dysfonction de bioprothèse et l'amélioration fonctionnelle via l'évaluation de la classe fonctionnelle NYHA et le questionnaire KCCQ (*Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*).

10.5.4. Étude de l'aortopathie chez les patients avec une bicuspidie valvulaire aortique

L'aortopathie associée à la BAV n'a pas été le sujet principal dans le cadre des travaux de cette thèse. Néanmoins, il s'agit d'une atteinte très fréquente chez les patients avec BAV et qui nécessite donc de continuer à être investigué, notamment avec de nouvelles techniques d'imagerie telles que l'IRM de flux 4D. Il serait pertinent de conduire des études longitudinales chez des patients avec BAV, mais aussi chez des patients avec TAV pour avoir la possibilité de faire des comparaisons. Les études pourraient s'inscrire dans le cadre d'études prospectives telles que l'étude PROGRESSA où les patients présentent une BAV ou une TAV avec des atteintes cardiovasculaires variées. Ainsi, les patients pourraient être évalués à intervalle de temps régulier avec des IRM comprenant des séquences 4D. Ces IRM permettraient alors de suivre et d'évaluer l'évolution des dimensions de l'aorte, l'impact des stress de cisaillement appliqués sur les parois aortiques et la valve aortique, l'effet des turbulences hémodynamiques sur les feuillets valvulaires ou encore l'impact du sous-type de BAV, et ce, en fonction des dysfonctions valvulaires (absence de dysfonction, SA, IA ou maladie mixte). Chez les patients qui présentent une dilatation de l'aorte, il sera également important de la caractériser et d'évaluer les répercussions de la fonction/dysfonction valvulaire sur celle-ci.

Le défi dans l'évaluation de l'aortopathie associée aux patients avec BAV sera principalement de pouvoir intégrer les présentations hétérogènes de la valve aortique et de l'aortopathie et d'avoir un nombre assez conséquent de patients dans chacun des sous-groupes. Pour pousser plus loin les

investigations et le suivi de ces patients avec aortopathie, il pourrait également être intéressant d'étudier l'effet de la correction de la dysfonction valvulaire (post-RVA ou post-TAVI) et l'évolution des patrons de flux et des stress dans l'aorte post-intervention.

Actuellement, les études en cours portant sur l'aortopathie associée avec la BAV sont des études de registre comme la *BAV Registry (Clinical Trials #NCT01756222)* dont le but est d'évaluer l'aortopathie associée à la BAV chez 5000 patients sur une période cible de 30 ans, ou des études longitudinales comme l'étude *IRM BAO (Clinical Trials #NCT03474159)* dont le but est d'évaluer la rigidité de l'aorte comme indicateur pronostique dans la dilatation aortique, et ce, à l'aide de multiples modalités d'imagerie (échocardiographie, IRM, imagerie ultrarapide ultrasonore). Cette étude *IRM BAO* veut évaluer la progression de la dilatation de l'aorte chez 42 patients en fonction des paramètres de rigidité de la paroi aortique. Enfin, de nouvelles études telles que l'étude *AoRTAS (Clinical Trials #NCT04083118)* ont pour objectif d'évaluer le risque d'aortopathie en utilisant des traceurs radioactifs comme le fluorure de sodium ($^{18}\text{F-NaF}$). L'étude *AoRTAS* a pour objectif de recruter 100 participants dont 80 patients avec BAV (avec ou sans aortopathie) et 20 sujets contrôles en santé qui pourront être appariés avec 20 patients avec BAV. Elle veut évaluer le taux de dilatation de l'aorte (progression) de même que la rigidité de l'aorte et les stress de cisaillement à un an et deux ans après la visite initiale.

10.5.5. Collaboration locale et internationale pour les patients avec bicuspidie valvulaire aortique

La collaboration internationale est une voie qui semble aujourd'hui nécessaire pour atteindre les objectifs de mieux comprendre la présentation et le développement des différentes atteintes cardiovasculaires des patients avec BAV. Elle est également nécessaire afin de mieux les caractériser et les résultats des études qui en découlent permettront éventuellement d'anticiper et de prévoir leur évolution et progression, et ultimement d'améliorer leur prise en charge.

Il existe un consortium international formé en 2013, le consortium *BAVCon (International Bicuspid Aortic Valve Consortium, Clinical Trials #NCT01980797)*, dont les buts sont d'identifier les causes génétiques de la BAV et de l'aortopathie associée, et d'identifier de potentielles voies pour prédire le devenir clinique et pour traiter les patients qui en sont atteints (149). Les différents centres et institutions qui font partis de ce consortium international ont des cohortes de patients avec BAV et l'expertise requise pour répondre à ces objectifs. Le consortium a pour objectif de recruter de 10 000 patients, avec une durée de suivi des patients de 20 ans. Les résultats de cette étude de grande envergure représenteront donc une avancée majeure pour les patients avec BAV, autant pour la

compréhension des mécanismes génétiques sous-jacents à la BAV que pour l'amélioration de la prise en charge des patients, grâce à une meilleure connaissance de leur évolution et progression, notamment en terme d'aortopathie. Les initiatives multicentriques et internationales de ce type doivent donc être encouragées surtout chez les patients avec BAV dont l'hétérogénéité de présentation et la variété des atteintes cardiovasculaires associées nécessitent un nombre important de patients pour les étudier.

D'un point de vue local, au niveau de chacun des centres et des hôpitaux eux-mêmes, il serait pertinent d'avoir une clinique dédiée, comme la clinique congénitale de l'IUCPQ, qui suit ces patients régulièrement et qui tient à jour toutes les informations cliniques, fonctionnelles et d'imagerie de ces patients. Les patients avec BAV bénéficieraient ainsi d'une bonne caractérisation et d'un bon suivi.

Pour faire avancer les connaissances et la recherche sur la BAV, il pourrait aussi être intéressant de former des collaborations entre les secteurs de la clinique et de la recherche. Ainsi, les équipes de recherche pourraient faire des investigations complémentaires aux évaluations cliniques avec des techniques et modalités d'imagerie en développement ou peu implantés en clinique (ex : l'IRM de flux 4D), ce qui permettrait de récolter des données, de mieux caractériser et suivre ces patients avec BAV, et pourrait aussi profiter aux cliniciens.

Enfin, les études actuelles sont principalement ciblées sur les populations adultes, mais il serait également pertinent de dédier des études similaires aux populations pédiatriques avec BAV, étant donné que les patients pédiatriques peuvent avoir une évolution différente de celles des adultes. Il serait également intéressant de mettre en place des études de suivi familial, ce qui permettrait d'étudier le développement et la progression des atteintes cardiovasculaires d'un point de vue génétique (hérédité) mais aussi d'un point de vue de l'évolution des différentes pathologies depuis l'enfance à l'âge adulte.

Conclusion générale

Les principaux résultats de mes travaux de thèse sont résumés dans la **Figure 10-1**.

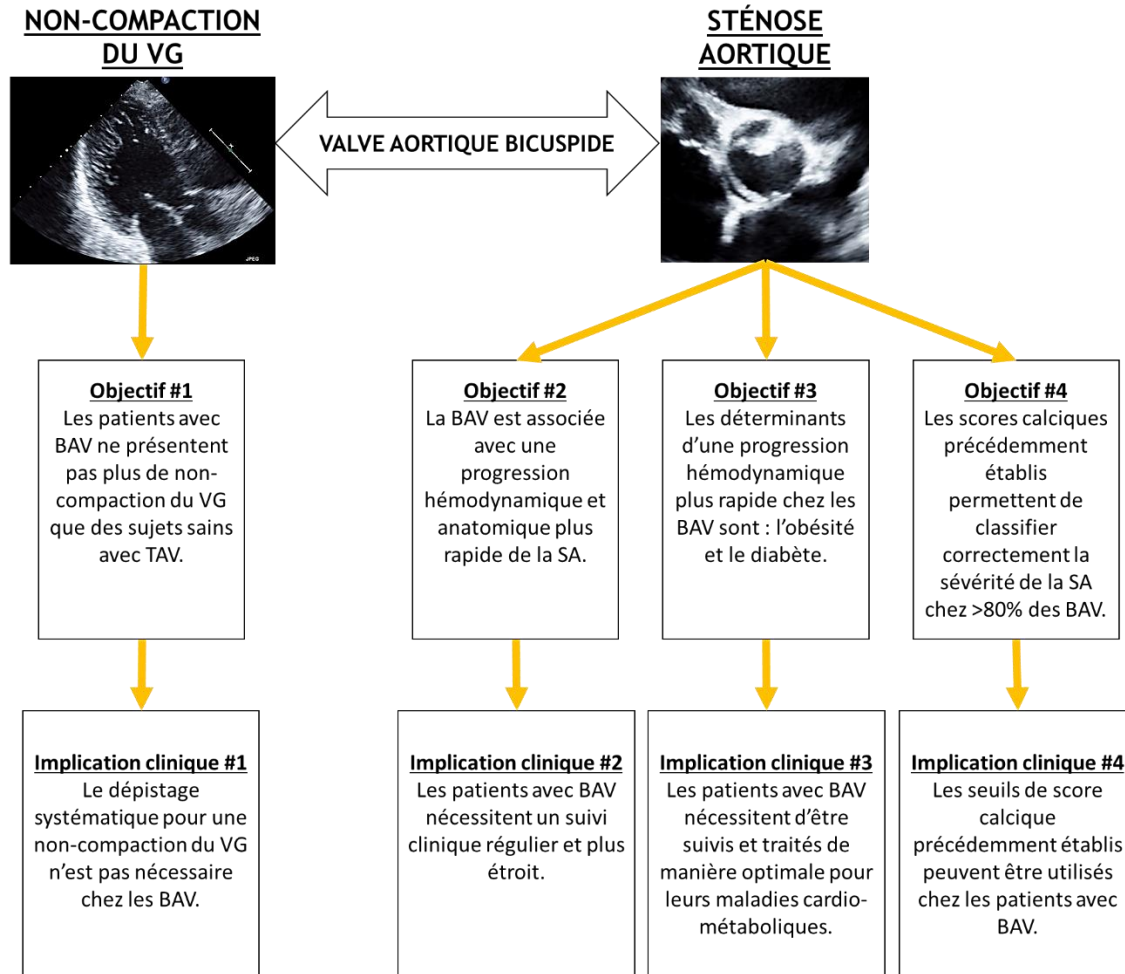


Figure 10-1 : Schéma récapitulatif des résultats obtenus dans les différentes études de cette thèse et répondants aux différents objectifs de doctorat.

Les travaux de recherche conduits dans le cadre de mon doctorat montrent tout d'abord que bien que la BAV soit souvent présente de manière concomitante avec d'autres anomalies congénitales ou syndromes génétiques, elle n'est pas associée de manière plus fréquente avec la survenue de non-compaction du VG comparativement à des sujets sains avec TAV. Ainsi, les patients atteints de BAV ne nécessitent pas de dépistage systématique pour cette cardiomyopathie congénitale. Nous ne pouvons cependant pas exclure que la BAV puisse être associée plus fréquemment avec d'autres types de cardiomyopathie.

Ensuite, vis-à-vis des maladies valvulaires, en particulier de la SA qui a été l'objet d'étude principal de mes travaux de thèse, nous avons pu montrer que la BAV était un déterminant de progression plus rapide de la SA, aussi bien la progression hémodynamique que la progression anatomique (score calcique de la valve aortique), et qu'elle était associée à un risque plus élevé de survenue d'événements (RVA ou décès). Les patients avec une SA sur BAV nécessitent donc un suivi clinique et échocardiographique étroit et régulier. En outre, nous avons aussi montré que les déterminants d'une progression hémodynamique plus rapide de la SA étaient différents entre les patients avec une BAV et ceux avec une TAV. Ainsi, les patients avec une SA sur une BAV progressent plus rapidement en présence d'obésité et de diabète alors que chez les patients avec une TAV, la sévérité de base de la SA et l'insuffisance rénale étaient les prédicteurs d'une progression plus rapide. Les patients avec SA doivent donc avoir un contrôle strict et un traitement adéquat de leurs facteurs de risque cardiovasculaires, et ceci est d'autant plus important chez les patients avec BAV qui sont de jeunes patients à risque de progression plus rapide en présence de facteurs cardio-métaboliques. Enfin, bien que la relation entre la sévérité hémodynamique et la sévérité anatomique de la SA soit moins bonne chez les patients avec BAV, nous avons montré que les seuils de calcification établis et validés dans des études précédentes peuvent quand même être utilisés chez les patients avec BAV. Les seuils de calcification actuellement validés permettent en effet de classer correctement la sévérité de la SA chez plus de 80% des patients avec BAV.

En conclusion, les patients avec une BAV sont à risque de développer de nombreuses dysfonctions et complications cardiovasculaires qui peuvent progresser au fil du temps. Malgré leur jeune âge, ils peuvent avoir un lourd fardeau cardiovasculaire et sont à risque de progression plus rapide et d'événements. Des études tenant compte de la morphologie valvulaire aortique (BAV vs. TAV) sont donc importantes et des analyses stratifiées pour la morphologie valvulaire aortique devraient être systématiques. En termes de perspectives, les investigations et études futures chez les patients avec BAV pourraient s'intéresser aux prédispositions génétiques de la BAV et ses complications associées, aux déterminants du développement et de la progression des autres dysfonctions cardiovasculaires non abordées dans les travaux de cette thèse (ex : l'aortopathie, la dysfonction du VG, etc.), aux mécanismes physiopathologiques de développement et de progression de la SA et aux traitements pharmacologiques et interventionnels futurs.

Bibliographie

1. Hinton RB, Yutzey KE. Heart valve structure and function in development and disease. *Annual review of physiology*. 2011;73:29-46.
2. Tortora GJ, Ferron A, Grabowski SR, Imbach A. *Principes d'anatomie et de physiologie: De Boeck Université*; 2001.
3. Braverman AC, Guven H, Beardslee MA, Makan M, Kates AM, Moon MR. The bicuspid aortic valve. *Curr Probl Cardiol*. 2005;30(9):470-522.
4. Fedak PW, Verma S, David TE, Leask RL, Weisel RD, Butany J. Clinical and pathophysiological implications of a bicuspid aortic valve. *Circulation*. 2002;106(8):900-4.
5. Siu SC, Silversides CK. Bicuspid aortic valve disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(25):2789-800.
6. Bossé Y, Mathieu P, Pibarot P. Genomics: the next step to elucidate the etiology of calcific aortic valve stenosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;51(14):1327-36.
7. Mathieu P, Bossé Y, Huggins GS, Corte AD, Pibarot P, Michelena HI, et al. The pathology and pathobiology of bicuspid aortic valve: State of the art and novel research perspectives. *J Pathol Clin Res*. 2015;1(4):195-206.
8. Sabet HY, Edwards WD, Tazelaar HD, Daly RC. Congenitally bicuspid aortic valves: a surgical pathology study of 542 cases (1991 through 1996) and a literature review of 2,715 additional cases. *Mayo Clinic proceedings*. 1999;74(1):14-26.
9. Lindman BR, Clavel MA, Mathieu P, Iung B, Lancellotti P, Otto CM, et al. Calcific aortic stenosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16006.
10. Bekeredjian R, Grayburn PA. Valvular heart disease: aortic regurgitation. *Circulation*. 2005;112(1):125-34.
11. Roberts C. The congenitally bicuspid aortic valve: a study of 85 autopsy cases. *The American journal of cardiology*. 1970;26(1):72-83.
12. Verma S, Siu SC. Aortic dilatation in patients with bicuspid aortic valve. *N Engl J Med*. 2014;370(20):1920-9.
13. Abbas AE, Franey LM, Lester S, Raff G, Gallagher MJ, Hanzel G, et al. The role of jet eccentricity in generating disproportionately elevated transaortic pressure gradients in patients with aortic stenosis. *Echocardiography (Mount Kisco, NY)*. 2015;32(2):372-82.
14. Barker AJ, Markl M, Bürk J, Lorenz R, Bock J, Bauer S, et al. Bicuspid aortic valve is associated with altered wall shear stress in the ascending aorta. *Circulation Cardiovascular imaging*. 2012;5(4):457-66.
15. Hope MD, Wrenn J, Sigovan M, Foster E, Tseng EE, Saloner D. Imaging biomarkers of aortic disease: increased growth rates with eccentric systolic flow. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(4):356-7.
16. Rassi AN, Pibarot P, Elmariah S. Left ventricular remodeling in aortic stenosis. *The Canadian journal of cardiology*. 2014;30(9):1004-11.
17. Briand M, Dumesnil JG, Kadem L, Tongue AG, Rieu R, Garcia D, et al. Reduced systemic arterial compliance impacts significantly on left ventricular afterload and function in aortic stenosis: Implications for diagnosis and treatment. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;46(2):291-8.
18. Goldbarg SH, Halperin JL. Aortic regurgitation: disease progression and management. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2008;5(5):269-79.
19. Devlin WH, Petruscha J, Briesmiester K, Montgomery D, Starling MR. Impact of vascular adaptation to chronic aortic regurgitation on left ventricular performance. *Circulation*. 1999;99(8):1027-33.

20. Kurt M, Tanboga IH, Bilen E, Isik T, Kaya A, Karakaş MF, et al. Abnormal left ventricular mechanics in isolated bicuspid aortic valve disease may be independent of aortic distensibility: 2D strain imaging study. *The Journal of heart valve disease*. 2012;21(5):608-14.
21. Santarpia G, Scognamiglio G, Di Salvo G, D'Alto M, Sarubbi B, Romeo E, et al. Aortic and left ventricular remodeling in patients with bicuspid aortic valve without significant valvular dysfunction: a prospective study. *International journal of cardiology*. 2012;158(3):347-52.
22. Agarwal A, Khandheria BK, Paterick TE, Treiber SC, Bush M, Tajik AJ. Left ventricular noncompaction in patients with bicuspid aortic valve. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2013;26(11):1306-13.
23. Stähli BE, Gebhard C, Biaggi P, Klaassen S, Valsangiacomo Buechel E, Attenhofer Jost CH, et al. Left ventricular non-compaction: prevalence in congenital heart disease. *International journal of cardiology*. 2013;167(6):2477-81.
24. Shen M, Tastet L, Capoulade R, Larose É, Bédard É, Arsenaault M, et al. Effect of age and aortic valve anatomy on calcification and haemodynamic severity of aortic stenosis. *Heart (British Cardiac Society)*. 2017;103(1):32-9.
25. Clavel MA, Messika-Zeitoun D, Pibarot P, Aggarwal S, Malouf J, Araoz P, et al. The complex nature of discordant severe calcified aortic valve disease grading: New insights from combined Doppler-echocardiographic and computed tomographic study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(24):2329-38.
26. Wu B, Wang Y, Xiao F, Butcher JT, Yutzey KE, Zhou B. Developmental Mechanisms of Aortic Valve Malformation and Disease. *Annual review of physiology*. 2017;79:21-41.
27. Padang R, Bagnall RD, Semsarian C. Genetic basis of familial valvular heart disease. *Circulation Cardiovascular genetics*. 2012;5(5):569-80.
28. Courchaine K, Rykiel G, Rugonyi S. Influence of blood flow on cardiac development. *Progress in biophysics and molecular biology*. 2018;137:95-110.
29. Schoen FJ. Evolving concepts of cardiac valve dynamics: the continuum of development, functional structure, pathobiology, and tissue engineering. *Circulation*. 2008;118(18):1864-80.
30. Martin PS, Kloesel B, Norris RA, Lindsay M, Milan D, Body SC. Embryonic Development of the Bicuspid Aortic Valve. *Journal of cardiovascular development and disease*. 2015;2(4):248-72.
31. Schleich JM, Abdulla T, Summers R, Houyel L. An overview of cardiac morphogenesis. *Archives of cardiovascular diseases*. 2013;106(11):612-23.
32. Houyel L. Embryologie du cœur normal. *EMC - Cardiologie*. 2009;11-001-C-10:1-26.
33. Soto-Navarrete MT, López-Unzu M, Durán AC, Fernández B. Embryonic development of bicuspid aortic valves. *Progress in cardiovascular diseases*. 2020.
34. Laforest B, Nemer M. Genetic insights into bicuspid aortic valve formation. *Cardiology research and practice*. 2012;2012:180297.
35. Oxorn D, Joffe DC. *Intraoperative Echocardiography*: Elsevier Health Sciences; 2011.
36. Sievers HH, Hemmer W, Beyersdorf F, Moritz A, Moosdorf R, Lichtenberg A, et al. The everyday used nomenclature of the aortic root components: the tower of Babel? *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2012;41(3):478-82.
37. Manning WJ. Asymptomatic aortic stenosis in the elderly: A clinical review. *Jama*. 2013;309(14):1490-7.
38. Desai MY, Wu W, Masri A, Popovic ZB, Agarwal S, Smedira NG, et al. Increased aorto-mitral curtain thickness independently predicts mortality in patients with radiation-associated cardiac disease undergoing cardiac surgery. *The Annals of thoracic surgery*. 2014;97(4):1348-55.

39. Misfeld M, Sievers HH. Heart valve macro- and microstructure. *Philosophical transactions of the Royal Society of London Series B, Biological sciences*. 2007;362(1484):1421-36.
40. Rutkovskiy A, Malashicheva A, Sullivan G, Bogdanova M, Kostareva A, Stensløkken KO, et al. Valve Interstitial Cells: The Key to Understanding the Pathophysiology of Heart Valve Calcification. *Journal of the American Heart Association*. 2017;6(9).
41. MacGrogan D, Luxán G, Driessen-Mol A, Bouten C, Baaijens F, de la Pompa JL. How to make a heart valve: from embryonic development to bioengineering of living valve substitutes. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. 2014;4(11):a013912.
42. Sacks MS, Yoganathan AP. Heart valve function: a biomechanical perspective. *Philosophical transactions of the Royal Society of London Series B, Biological sciences*. 2007;362(1484):1369-91.
43. Dweck MR, Boon NA, Newby DE. Calcific aortic stenosis: A disease of the valve and the myocardium. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(19):1854-63.
44. Liu AC, Joag VR, Gotlieb AI. The Emerging Role of Valve Interstitial Cell Phenotypes in Regulating Heart Valve Pathobiology. *The American Journal of Pathology*. 2007;171(5):1407-18.
45. Latif N, Sarathchandra P, Chester AH, Yacoub MH, . Expression of smooth muscle cell markers and co-activators in calcified aortic valves. *European heart journal*. 2015;36(21):1335-45.
46. Wallby L, Boeryd B, Broqvist M, Sjoberg BJ, Steffensen T. T-lymphocyte infiltration in degenerative heart valve disease. 72nd Annual Meeting American Heart Association Circulation. 1999;100(18 (Suppl. 1)):1-18.
47. Wallby L, Janerot-Sjoberg B, Steffensen T, Broqvist M. T lymphocyte infiltration in non-rheumatic aortic stenosis: a comparative descriptive study between tricuspid and bicuspid aortic valves. *Heart (British Cardiac Society)*. 2002;88(4):348-51.
48. Basso C, Boschello M, Perrone C, Mecenero A, Cera A, Bicego D, et al. An echocardiographic survey of primary school children for bicuspid aortic valve. *The American journal of cardiology*. 2004;93(5):661-3.
49. Dal-Bianco JP, Sengupta PP, Khandheria BK. Role of echocardiography in the diagnosis and management of asymptomatic severe aortic stenosis. *Expert review of cardiovascular therapy*. 2008;6(2):223-33.
50. Giusti B, Sticchi E, De Cario R, Magi A, Nistri S, Pepe G. Genetic Bases of Bicuspid Aortic Valve: The Contribution of Traditional and High-Throughput Sequencing Approaches on Research and Diagnosis. *Frontiers in physiology*. 2017;8:612.
51. Prakash SK, Bossé Y, Muehlschlegel JD, Michelena HI, Limongelli G, Della Corte A, et al. A roadmap to investigate the genetic basis of bicuspid aortic valve and its complications: insights from the International BAVCon (Bicuspid Aortic Valve Consortium). *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;64(8):832-9.
52. Glick BN, Roberts WC. Congenitally bicuspid aortic valve in multiple family members. *The American journal of cardiology*. 1994;73(5):400-4.
53. Huntington K, Hunter AG, Chan KL. A prospective study to assess the frequency of familial clustering of congenital bicuspid aortic valve. *Journal of the American College of Cardiology*. 1997;30(7):1809-12.
54. Cripe L, Andelfinger G, Martin LJ, Shooner K, Benson DW. Bicuspid aortic valve is heritable. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(1):138-43.
55. Galian-Gay L, Carro Hevia A, Teixido-Turà G, Rodríguez Palomares J, Gutiérrez-Moreno L, Maldonado G, et al. Familial clustering of bicuspid aortic valve and its relationship with aortic dilation in first-degree relatives. *Heart (British Cardiac Society)*. 2019;105(8):603-8.

56. Capoulade R, Schott JJ, Le Tourneau T. Familial bicuspid aortic valve disease: should we look more closely at the valve? *Heart (British Cardiac Society)*. 2019;105(8):584-6.
57. Sievers HH, Schmidtke C. A classification system for the bicuspid aortic valve from 304 surgical specimens. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2007;133(5):1226-33.
58. Russo CF, Cannata A, Lanfranconi M, Vitali E, Garatti A, Bonacina E. Is aortic wall degeneration related to bicuspid aortic valve anatomy in patients with valvular disease? *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2008;136(4):937-42.
59. Fernandes SM, Sanders SP, Khairy P, Jenkins KJ, Gauvreau K, Lang P, et al. Morphology of bicuspid aortic valve in children and adolescents. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;44(8):1648-51.
60. Tokmaji G, Bouma BJ, Koolbergen DR, Mol BAd, editors. *Bicuspid Aortic Valve* 2013.
61. Sperling JS, Lubat E. Forme fruste or 'Incomplete' bicuspid aortic valves with very small raphe: The prevalence of bicuspid valve and its significance may be underestimated. *International journal of cardiology*. 2015;184:1-5.
62. Jilalawi H, Chen M, Webb J, Himbert D, Ruiz CE, Rodés-Cabau J, et al. A bicuspid aortic valve imaging classification for the TAVR era. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016;9(10):1145-58.
63. Fernandez B, Duran AC, Fernandez-Gallego T, Fernandez MC, Such M, Arque JM, et al. Bicuspid aortic valves with different spatial orientations of the leaflets are distinct etiological entities. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;54(24):2312-8.
64. Martin LJ, Ramachandran V, Cripe LH, Hinton RB, Andelfinger G, Tabangin M, et al. Evidence in favor of linkage to human chromosomal regions 18q, 5q and 13q for bicuspid aortic valve and associated cardiovascular malformations. *Human genetics*. 2007;121(2):275-84.
65. Kerstjens-Frederikse WS, van de Laar IM, Vos YJ, Verhagen JM, Berger RM, Lichtenbelt KD, et al. Cardiovascular malformations caused by NOTCH1 mutations do not keep left: data on 428 probands with left-sided CHD and their families. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*. 2016;18(9):914-23.
66. Garg V, Muth AN, Ransom JF, Schluterman MK, Barnes R, King IN, et al. Mutations in NOTCH1 cause aortic valve disease. *Nature*. 2005;437(7056):270-4.
67. Debiec R, Hamby SE, Jones PD, Coolman S, Asiani M, Kharodia S, et al. Novel loss of function mutation in NOTCH1 in a family with bicuspid aortic valve, ventricular septal defect, thoracic aortic aneurysm, and aortic valve stenosis. *Molecular genetics & genomic medicine*. 2020:e1437.
68. Alonso-Montes C, Martín M, Martínez-Arias L, Coto E, Naves-Díaz M, Morís C, et al. Variants in cardiac GATA genes associated with bicuspid aortic valve. *European journal of clinical investigation*. 2018;48(12):e13027.
69. Li RG, Xu YJ, Wang J, Liu XY, Yuan F, Huang RT, et al. GATA4 Loss-of-Function Mutation and the Congenitally Bicuspid Aortic Valve. *The American journal of cardiology*. 2018;121(4):469-74.
70. Xu YJ, Di RM, Qiao Q, Li XM, Huang RT, Xue S, et al. GATA6 loss-of-function mutation contributes to congenital bicuspid aortic valve. *Gene*. 2018;663:115-20.
71. Bonachea EM, Chang SW, Zender G, LaHaye S, Fitzgerald-Butt S, McBride KL, et al. Rare GATA5 sequence variants identified in individuals with bicuspid aortic valve. *Pediatric research*. 2014;76(2):211-6.
72. Leforest B, Andelfinger G, Nemer M. Loss of Gata5 in mice leads to bicuspid aortic valve. *J Clin Invest*. 2011;121(7):2876-87.
73. Aicher D, Urbich C, Zeiher A, Dimmeler S, Schafers HJ. Endothelial nitric oxide synthase in bicuspid aortic valve disease. *Ann Thorac Surg*. 2007;83(4):1290-4.
74. Peterson JC, Wisse LJ, Wirokromo V, van Herwaarden T, Smits AM, Gittenberger-de Groot AC, et al. Disturbed NO signalling gives rise to congenital bicuspid aortic valve and aortopathy. *Disease models & mechanisms*. 2020.

75. Dargis N, Lamontagne M, Gaudreault N, Sbarra L, Henry C, Pibarot P, et al. Identification of Gender-Specific Genetic Variants in Patients With Bicuspid Aortic Valve. *The American journal of cardiology*. 2016;117(3):420-6.
76. McElhinney DB, Geiger E, Blinder J, Benson DW, Goldmuntz E. NKX2.5 mutations in patients with congenital heart disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;42(9):1650-5.
77. Biben C, Weber R, Kesteven S, Stanley E, McDonald L, Elliott DA, et al. Cardiac septal and valvular dysmorphogenesis in mice heterozygous for mutations in the homeobox gene *Nkx2-5*. *Circulation research*. 2000;87(10):888-95.
78. Wunnemann F, Ta-Shma A, Preuss C, Leclerc S, van Vliet PP, Oneglia A, et al. Loss of *ADAMTS19* causes progressive non-syndromic heart valve disease. *Nature genetics*. 2020;52(1):40-7.
79. Massadeh S, Alhashem A, van de Laar IMBH, Alhabshan F, Ordonez N, Alawbathani S, et al. *ADAMTS19*-associated heart valve defects: Novel genetic variants consolidating a recognizable cardiac phenotype. *Clinical Genetics*.n/a(n/a).
80. Gould RA, Aziz H, Woods CE, Seman-Senderos MA, Sparks E, Preuss C, et al. *ROBO4* variants predispose individuals to bicuspid aortic valve and thoracic aortic aneurysm. *Nature genetics*. 2019;51(1):42-50.
81. Fedak PW, de Sa MP, Verma S, Nili N, Kazemian P, Butany J, et al. Vascular matrix remodeling in patients with bicuspid aortic valve malformations: implications for aortic dilatation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003;126(3):797-806.
82. Bondy C, Bakalov VK, Cheng C, Olivieri L, Rosing DR, Arai AE. Bicuspid aortic valve and aortic coarctation are linked to deletion of the X chromosome short arm in Turner syndrome. *J Med Genet*. 2013;50(10):662-5.
83. Ward C. Clinical significance of the bicuspid aortic valve. *Heart (British Cardiac Society)*. 2000;83(1):81-5.
84. Clavel MA, Pibarot P. Functional and morphological interplay of the aortic valve, the aortic root, and the left ventricle; . In: Stanger OH, Pepper JR, Svensson LG, editors. *Surgical Management of Aortic Pathology : Current Fundamentals for the Clinical Management of Aortic Disease*. 1. Austria: Springer-Verlag GmbH; 2019. p. 99-114.
85. Olson LJ, Subramanian R, Edwards WD. Surgical pathology of pure aortic insufficiency: a study of 225 cases. *Mayo Clinic proceedings*. 1984;59:835-41.
86. Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P. *Braunwald's Heart Disease E-Book: A Textbook of Cardiovascular Medicine: Elsevier Health Sciences*; 2011.
87. Kanwar A, Thaden JJ, Nkomo VT. Management of Patients With Aortic Valve Stenosis. *Mayo Clinic proceedings*. 2018;93(4):488-508.
88. Fenoglio JJ, Jr., McAllister HA, Jr., DeCastro CM, Davia JE, Cheitlin MD. Congenital bicuspid aortic valve after age 20. *The American journal of cardiology*. 1977;39(2):164-9.
89. 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(7):920-5.
90. Ross J, Jr., Braunwald E. Aortic stenosis. *Circulation*. 1968;38(1s5):V61-V7.
91. Capoulade R, Chan KL, Yeang C, Mathieu P, Bossé Y, Dumesnil JG, et al. Oxidized phospholipids, lipoprotein(a), and progression of calcific aortic valve stenosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;66(11):1236-46.
92. Nadruz W. Myocardial remodeling in hypertension. *Journal of human hypertension*. 2015;29(1):1-6.
93. Ganau A, Devereux RB, Roman MJ, de Simone G, Pickering TG, Saba PS, et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 1992;19(7):1550-8.

94. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28(1):1-39.
95. Cramariuc D, Cioffi G, Rieck AE, Devereux RB, Staal EM, Ray S, et al. Low-flow aortic stenosis in asymptomatic patients: Valvular arterial impedance and systolic function from the SEAS substudy. *J Am Coll Cardiol Img.* 2009;2:390-9.
96. Capoulade R, Clavel MA, Le Ven F, Dahou A, Thébault C, Tastet L, et al. Impact of left ventricular remodelling patterns on outcomes in patients with aortic stenosis. *European heart journal cardiovascular Imaging.* 2017;18(12):1378-87.
97. Sun L, Chandra S, Sucusky P. Ex Vivo Evidence for the Contribution of Hemodynamic Shear Stress Abnormalities to the Early Pathogenesis of Calcific Bicuspid Aortic Valve Disease. *PloS one.* 2012;7(10):e48843.
98. Chandra S, Rajamannan NM, Sucusky P. Computational assessment of bicuspid aortic valve wall-shear stress: implications for calcific aortic valve disease. *Biomechanics and modeling in mechanobiology.* 2012;11(7):1085-96.
99. Guzzardi DG, Barker AJ, van Ooij P, Malaisrie SC, Puthumana JJ, Belke DD, et al. Valve-Related Hemodynamics Mediate Human Bicuspid Aortopathy: Insights From Wall Shear Stress Mapping. *Journal of the American College of Cardiology.* 2015;66(8):892-900.
100. Bossé Y, Mathieu P, Thériault S. PALMD as a novel target for calcific aortic valve stenosis. *Current opinion in cardiology.* 2019;34(2):105-11.
101. Thanassoulis G, Campbell CY, Owens DS, Smith JG, Smith AV, Peloso GM, et al. Genetic associations with valvular calcification and aortic stenosis. *N Engl J Med.* 2013;368(6):503-12.
102. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Elevated lipoprotein(a) and risk of aortic valve stenosis in the general population. *Journal of the American College of Cardiology.* 2014;63(5):470-7.
103. Arsenaault BJ, Boekholdt SM, Dubé MP, Rhéaume É, Wareham NJ, Khaw KT, et al. Lipoprotein(a) levels, genotype and incident aortic valve stenosis: A prospective Mendelian randomization study and replication in a case-control cohort. *Circulation Cardiovascular genetics.* 2014;7(3):304-10.
104. Thériault S, Gaudreault N, Lamontagne M, Rosa M, Boulanger MC, Messika-Zeitoun D, et al. A transcriptome-wide association study identifies PALMD as a susceptibility gene for calcific aortic valve stenosis. *Nat Commun.* 2018;9(1):998
105. Helgadóttir A, Thorleifsson G, Gretarsdóttir S, Stefansson OA, Tragante V, Thorolfssdóttir RB, et al. Genome-wide analysis yields new loci associating with aortic valve stenosis. *Nat Commun.* 2018;9(1):987.
106. Capoulade R, Clavel MA, Dumesnil JG, Chan KL, Teo KK, Tam JW, et al. Impact of metabolic syndrome on progression of aortic stenosis: Influence of age and statin therapy. *Journal of the American College of Cardiology.* 2012;60(3):216-23.
107. Capoulade R, Clavel MA, Dumesnil JG, Chan KL, Teo KK, Tam JW, et al. Insulin resistance and LVH progression in patients with calcific aortic stenosis: A substudy of the ASTRONOMER trial. *J Am Coll Cardiol Img.* 2013;6(2):165-74.
108. Tastet L, Capoulade R, Clavel MA, Larose É, Shen M, Dahou A, et al. Systolic hypertension and progression of aortic valve calcification in patients with aortic stenosis: results from the PROGRESSA study. *European heart journal cardiovascular Imaging.* 2017;18(1):70-8.
109. Tastet L, Capoulade R, Shen M, Clavel MA, Côté N, Mathieu P, et al. ApoB/ApoA-I ratio is associated with faster hemodynamic progression of aortic stenosis: Results from the

PROGRESSA (Metabolic Determinants of the Progression of Aortic Stenosis) study. Journal of the American Heart Association. 2018;7(4).

110. Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, Gardin JM, Gottdiener JS, Smith VE, et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular Health Study. Journal of the American College of Cardiology. 1997;29(3):630-4.

111. 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(18):2205-9.

112. Kaltoft M, Langsted A, Nordestgaard BG. Obesity as a causal risk factor for aortic valve stenosis. Journal of the American College of Cardiology. 2020;75(2):163-76.

113. Nassimiha D, Aronow WS, Ahn C, Goldman ME. Rate of progression of valvular aortic stenosis in patients ³ 60 years of age. The American journal of cardiology. 2001;87(6):807-9.

114. Kamath AR, Pai RG. Risk factors for progression of calcific aortic stenosis and potential therapeutic targets. Int J Angiol. 2008;17(2):63-70.

115. Peter M, Hoffmann A, Parker C, Luscher T, Burckhardt D. Progression of aortic stenosis. Role of age and concomitant coronary artery disease. Chest. 1993;103(6):1715-9.

116. Yap SC, Kouwenhoven GC, Takkenberg JJ, Galema TW, Meijboom FJ, van Domburg R, et al. Congenital aortic stenosis in adults: rate of progression and predictors of clinical outcome. International journal of cardiology. 2007;122(3):224-31.

117. Briand M, Lemieux I, Dumesnil JG, Mathieu P, Cartier A, Després JP, et al. Metabolic syndrome negatively influences disease progression and prognosis in aortic stenosis. Journal of the American College of Cardiology. 2006;47(11):2229-36.

118. Capoulade R, Yeang C, Chan KL, Pibarot P, Tsimikas S. Association of mild to moderate aortic valve stenosis progression with higher lipoprotein(a) and oxidized phospholipid levels: secondary analysis of a randomized clinical trial. JAMA cardiology. 2018;3(12):1212-17.

119. Kearney LG, Ord M, Buxton BF, Matalanis G, Patel SK, Burrell LM, et al. Progression of aortic stenosis in elderly patients over long-term follow up. Int J Cardiol. 2013;167(4):1226-31.

120. Ternacle J, Cote N, Krapf L, Nguyen A, Clavel MA, Pibarot P. Chronic kidney disease and the pathophysiology of valvular heart disease. The Canadian journal of cardiology. 2019;35(9):1195-207.

121. Hekimian G, Boutten A, Flamant M, Duval X, Dehoux M, Benessiano J, et al. Progression of aortic valve stenosis is associated with bone remodelling and secondary hyperparathyroidism in elderly patients--the COFRASA study. European heart journal. 2013;34(25):1915-22.

122. Tastet L, Shen M, Capoulade R, Arsenault M, Bédard E, Côté N, et al. Bone mineral density and progression rate of calcific aortic valve stenosis. Journal of the American College of Cardiology. 2020;75(14):1725-6.

123. Akat K, Kaden JJ, Schmitz F, Ewering S, Anton A, Klomfass S, et al. Calcium metabolism in adults with severe aortic valve stenosis and preserved renal function. The American journal of cardiology. 2010;105(6):862-4.

124. Isner JM, Chokshi SK, DeFranco A, Braimen J, Slovenkai GA. Contrasting histoarchitecture of calcified leaflets from stenotic bicuspid versus stenotic tricuspid aortic valves. J Am Coll Cardiol. 1990;15(5):1104-8.

125. Hope MD, Urbania TH, Yu JP, Chitsaz S, Tseng E. Incidental aortic valve calcification on CT scans: significance for bicuspid and tricuspid valve disease. Academic radiology. 2012;19(5):542-7.

126. 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(4):322-7.

127. Thubrikar MJ, Aouad J, Nolan SP. Patterns of calcific deposits in operatively excised stenotic or purely regurgitant aortic valves and their relation to mechanical stress. *The American journal of cardiology*. 1986;58:304-8.
128. Zheng R, Liu H, Gu J, Ni B, Sun H, Guo Y, et al. Upregulated microRNA-330-3p promotes calcification in the bicuspid aortic valve via targeting CREBBP. *Mol Med Rep*. 2020;22(3):2351-63.
129. Michelena HI, Mankad SV. Sex Differences in Bicuspid Aortic Valve Adults: Who Deserves Our Attention, Men or Women? *Circulation Cardiovascular imaging*. 2017;10(3).
130. Kong WK, Regeer MV, Ng AC, McCormack L, Poh KK, Yeo TC, et al. Sex Differences in Phenotypes of Bicuspid Aortic Valve and Aortopathy: Insights From a Large Multicenter, International Registry. *Circulation Cardiovascular imaging*. 2017;10(3).
131. Andrei AC, Yadlapati A, Malaisrie SC, Puthumana JJ, Li Z, Rigolin VH, et al. Comparison of outcomes and presentation in men-versus-women with bicuspid aortic valves undergoing aortic valve replacement. *The American journal of cardiology*. 2015;116(2):250-5.
132. Michelena HI, Suri RM, Katan O, Eleid MF, Clavel MA, Maurer MJ, et al. Sex differences and survival in adults with bicuspid aortic valves: verification in 3 contemporary echocardiographic cohorts. *Journal of the American Heart Association*. 2016;5(10).
133. Aggarwal SR, Clavel MA, Messika-Zeitoun D, Cuffe C, Malouf J, Araoz PA, et al. Sex differences in aortic valve calcification measured by multidetector computed tomography in aortic stenosis. *Circulation Cardiovascular imaging*. 2013;6(1):40-7.
134. Simard L, Côté N, Dagenais F, Mathieu P, Couture C, Trahan S, et al. Sex-related discordance between aortic valve calcification and hemodynamic severity of aortic stenosis: is valvular fibrosis the explanation? *Circulation research*. 2017;120(4):681-91.
135. Voisine M, Hervault M, Shen M, Boilard AJ, Filion B, Rosa M, et al. Age, sex, and valve phenotype differences in fibro-calcific remodeling of calcified aortic valve. *Journal of the American Heart Association*. 2020:e015610.
136. Jilaihawi H, Wu Y, Yang Y, Xu L, Chen M, Wang J, et al. Morphological characteristics of severe aortic stenosis in China: imaging corelab observations from the first Chinese transcatheter aortic valve trial. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*. 2015;85 Suppl 1:752-61.
137. Liu F, Yang YN, Xie X, Li XM, Ma X, Fu ZY, et al. Prevalence of Congenital Heart Disease in Xinjiang Multi-Ethnic Region of China. *PloS one*. 2015;10(8):e0133961.
138. Kong WKF, Regeer MV, Poh KK, Yip JW, van Rosendaal PJ, Yeo TC, et al. Inter-ethnic differences in valve morphology, valvular dysfunction, and aortopathy between Asian and European patients with bicuspid aortic valve. *European heart journal*. 2018;39(15):1308-13.
139. Maurer G. Aortic regurgitation. *Heart (British Cardiac Society)*. 2006;92(7):994-1000.
140. Pachulski RT, Chan KL. Progression of aortic valve dysfunction in 51 adult patients with congenital bicuspid aortic valve: assessment and follow up by Doppler echocardiography. *British Heart Journal*. 1993;69(3):237-40.
141. Lewin MB, Otto CM. The bicuspid aortic valve: adverse outcomes from infancy to old age. *Circulation*. 2005;111(7):832-4.
142. Singh JP, Evans JC, Levy D, Larson MG, Freed LA, Fuller DL, et al. Prevalence and clinical determinants of mitral, tricuspid and aortic regurgitation. *The American journal of cardiology*. 1999;83:897-902.
143. Michelena HI, Desjardins VA, Avierinos JF, Russo A, Nkomo VT, Sundt TM, et al. Natural history of asymptomatic patients with normally functioning or minimally dysfunctional bicuspid aortic valve in the community. *Circulation*. 2008;117(21):2776-84.
144. Tzemos N, Therrien J, Yip J, Thanassoulis G, Tremblay S, Jamorski MT, et al. Outcomes in adults with bicuspid aortic valves. *Jama*. 2008;300(11):1317-25.

145. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, 3rd, Fleisher LA, et al. 2017 AHA/ACC focused update of the 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;70(2):252-89.
146. Dujardin KS, Enriquez-Sarano M, Schaff HV, Bailey KR, Seward JB, Tajik AJ. Mortality and morbidity of severe Aortic regurgitation: A long-term follow up study. *Circulation*. 1999;99:1851-7.
147. Bonow RO, Picone AL, McIntosh CJ, Jones M, Rosing DR, Maron BJ, et al. Survival and functional results after valve replacement for aortic regurgitation from 1976 to 1983: impact of preoperative left ventricular function. *Circulation*. 1985;72(6):1244-56.
148. Akinseye OA, Pathak A, Ibebuogu UN. Aortic Valve Regurgitation: A Comprehensive Review. *Current problems in cardiology*. 2018;43(8):315-34.
149. Michelena HI, Prakash SK, Della Corte A, Bissell M, Anavekar N, Mathieu P, et al. Bicuspid aortic valve: Identifying knowledge gaps and rising to the challenge from the international bicuspid aortic valve consortium (BAVCon). *Circulation*. 2014;129(25):2691-704.
150. Zegri-Reiriz I, de Alarcón A, Muñoz P, Martínez Sellés M, Gonzalez-Ramallo V, Miro JM, et al. Infective endocarditis in patients with bicuspid aortic valve or mitral valve prolapse. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;71(24):2731-40.
151. Ong G, Pibarot P. Combined aortic stenosis and regurgitation: double the trouble. *Heart (British Cardiac Society)*. 2019;105(19):1515-22.
152. Andell P, Li X, Martinsson A, Andersson C, Stagmo M, Zöller B, et al. Epidemiology of valvular heart disease in a swedish nationwide hospital-based register study. *Heart (British Cardiac Society)*. 2017;103(21):1696-703.
153. Unger P, Pibarot P, Tribouilloy C, Lancellotti P, Maisano F, Iung B, et al. Multiple and mixed valvular heart diseases: pathophysiology, imaging and management. *Circulation Cardiovascular imaging*. 2018;11(8):e007862.
154. Egbe AC, Luis SA, Padang R, Warnes C. Outcomes in moderate mixed aortic valve disease: Is it time for a paradigm shift? *J Am Coll Cardio*. 2016;67(20):2321-29.
155. Unger P, Tribouilloy C. Aortic stenosis with other concomitant valvular disease: aortic regurgitation, mitral regurgitation, mitral stenosis, or tricuspid regurgitation. *Cardiol Clin*. 2020;38(1):33-46.
156. Egbe AC, Poterucha JT, Warnes CA. Mixed aortic valve disease: midterm outcome and predictors of adverse events. *European heart journal*. 2016;37(34):2671-8.
157. Egbe AC, Connolly HM, Poterucha JT, Warnes CA. Bicuspid and Unicuspid Aortic Valve: Fate of Moderate/Severe Mixed Aortic Valve Disease. *Congenital heart disease*. 2017;12(1):24-31.
158. Fernandes SM, Khairy P, Sanders SP, Colan SD. Bicuspid aortic valve morphology and interventions in the young. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;49(22):2211-4.
159. Kang JW, Song HG, Yang DH, Baek S, Kim DH, Song JM, et al. Association between bicuspid aortic valve phenotype and patterns of valvular dysfunction and bicuspid aortopathy: Comprehensive evaluation using MDCT and echocardiography. *J Am Coll Cardiol Img*. 2013;6(2):150-61.
160. Shin HJ, Shin JK, Chee HK, Kim JS, Ko SM. Characteristics of aortic valve dysfunction and ascending aorta dimensions according to bicuspid aortic valve morphology. *European radiology*. 2015;25(7):2103-14.
161. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, Bossone E, Bartolomeo RD, Eggebrecht H, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force

- for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*. 2014;35(41):2873-926.
162. Detaint D, Michelena HI, Nkomo VT, Vahanian A, Jondeau G, Sarano ME. Aortic dilatation patterns and rates in adults with bicuspid aortic valves: a comparative study with Marfan syndrome and degenerative aortopathy. *Heart (British Cardiac Society)*. 2014;100(2):126-34.
163. Della Corte A, Bancone C, Quarto C, Dialetto G, Covino FE, Scardone M, et al. Predictors of ascending aortic dilatation with bicuspid aortic valve: a wide spectrum of disease expression. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2007;31(3):397-404; discussion -5.
164. Joziase IC, Vink A, Cramer MJ, van Oosterhout MF, van Herwerden LA, Heijmen R, et al. Bicuspid stenotic aortic valves: clinical characteristics and morphological assessment using MRI and echocardiography. *Netherlands heart journal : monthly journal of the Netherlands Society of Cardiology and the Netherlands Heart Foundation*. 2011;19(3):119-25.
165. Nienaber CA, Clough RE. Management of acute aortic dissection. *Lancet (London, England)*. 2015;385(9970):800-11.
166. Golledge J, Eagle KA. Acute aortic dissection. *Lancet (London, England)*. 2008;372(9632):55-66.
167. Howard DP, Sideso E, Handa A, Rothwell PM. Incidence, risk factors, outcome and projected future burden of acute aortic dissection. *Annals of cardiothoracic surgery*. 2014;3(3):278-84.
168. Krüger T, Conzelmann LO, Bonser RS, Borger MA, Czerny M, Wildhirt S, et al. Acute aortic dissection type A. *The British journal of surgery*. 2012;99(10):1331-44.
169. Michelena HI, Khanna AD, Mahoney D, Margaryan E, Topilsky Y, Suri RM, et al. Incidence of aortic complications in patients with bicuspid aortic valves. *Jama*. 2011;306(10):1104-12.
170. Shan Y, Li J, Wang Y, Wu B, Barker AJ, Markl M, et al. Aortic shear stress in patients with bicuspid aortic valve with stenosis and insufficiency. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2017;153(6):1263-72.e1.
171. Schaefer BM, Lewin MB, Stout KK, Gill E, Prueitt A, Byers PH, et al. The bicuspid aortic valve: an integrated phenotypic classification of leaflet morphology and aortic root shape. *Heart (British Cardiac Society)*. 2008;94(12):1634-8.
172. Jassal DS, Bhagirath KM, Tam JW, Sochowski RA, Dumesnil JG, Giannoccaro PJ, et al. Association of Bicuspid aortic valve morphology and aortic root dimensions: a substudy of the aortic stenosis progression observation measuring effects of rosuvastatin (ASTRONOMER) study. *Echocardiography (Mount Kisco, NY)*. 2010;27(2):174-9.
173. Mahadevia R, Barker AJ, Schnell S, Entezari P, Kansal P, Fedak PW, et al. Bicuspid aortic cusp fusion morphology alters aortic three-dimensional outflow patterns, wall shear stress, and expression of aortopathy. *Circulation*. 2014;129(6):673-82.
174. Everett RJ, Treibel TA, Fukui M, Lee H, Rigolli M, Singh A, et al. Extracellular myocardial volume in patients with aortic stenosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;75(3):304-16.
175. Zhang X, Zhu M, He T, Yuan J, Zhu H, Morrisroe DE, et al. Cardiac Mechanics in Isolated Bicuspid Aortic Valve Disease With Normal Ejection Fraction: A Study of Various Valvular Lesion Types. *Medicine*. 2015;94(47):e2085.
176. Robbins LL, Wyman SM. Coarctation of the Thoracic Aorta. *New England Journal of Medicine*. 1953;248(18):747-52.
177. Moore KL, Persaud TVN, Torchia MG. *The Developing Human: Clinically Oriented Embryology*: Elsevier Health Sciences; 2018.

178. Pyeritz RE. Marfan syndrome: improved clinical history results in expanded natural history. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*. 2019;21(8):1683-90.
179. Silverman DI, Burton KJ, Gray J, Bosner MS, Kouchoukos NT, Roman MJ, et al. Life expectancy in the Marfan syndrome. *The American journal of cardiology*. 1995;75(2):157-60.
180. Jenni R, Oechslin E, Schneider J, Attenhofer Jost C, Kaufmann PA. Echocardiographic and pathoanatomical characteristics of isolated left ventricular non-compaction: a step towards classification as a distinct cardiomyopathy. *Heart (British Cardiac Society)*. 2001;86(6):666-71.
181. van Waning JI, Caliskan K, Hoedemaekers YM, van Spaendonck-Zwarts KY, Baas AF, Boekholdt SM, et al. Genetics, Clinical Features, and Long-Term Outcome of Noncompaction Cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;71(7):711-22.
182. Arbustini E, Favalli V, Narula N, Serio A, Grasso M. Left ventricular noncompaction: a distinct genetic cardiomyopathy? *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;68(9):949-66.
183. Towbin JA, Lorts A, Jefferies JL. Left ventricular non-compaction cardiomyopathy. *Lancet (London, England)*. 2015;386(9995):813-25.
184. Ritter M, Oechslin E, Sutsch G, Attenhofer C, Schneider J, Jenni R. Isolated noncompaction of the myocardium in adults. *Mayo Clinic proceedings*. 1997;72(1):26-31.
185. Aras D, Tufekcioglu O, Ergun K, Ozeke O, Yildiz A, Topaloglu S, et al. Clinical features of isolated ventricular noncompaction in adults long-term clinical course, echocardiographic properties, and predictors of left ventricular failure. *J Card Fail*. 2006;12(9):726-33.
186. Sandhu R, Finkelhor RS, Gunawardena DR, Bahler RC. Prevalence and characteristics of left ventricular noncompaction in a community hospital cohort of patients with systolic dysfunction. *Echocardiography (Mount Kisco, NY)*. 2008;25(1):8-12.
187. Lilje C, Razek V, Joyce JJ, Rau T, Finckh BF, Weiss F, et al. Complications of non-compaction of the left ventricular myocardium in a paediatric population: a prospective study. *European heart journal*. 2006;27(15):1855-60.
188. Oechslin E, Jenni R. Left ventricular non-compaction revisited: a distinct phenotype with genetic heterogeneity? *European heart journal*. 2011;32(12):1446-56.
189. Finsterer J, Stöllberger C, Towbin JA. Left ventricular noncompaction cardiomyopathy: cardiac, neuromuscular, and genetic factors. *Nat Rev Cardiol*. 2017;14(4):224-37.
190. Kalayci A, Guler Y, Karabay CY, Guler A, Aung SM, Kirma C. Noncompaction cardiomyopathy. Is it more than noncompaction? *Herz*. 2013;38(2):216-8.
191. Arbustini E, Weidemann F, Hall JL. Left ventricular noncompaction: a distinct cardiomyopathy or a trait shared by different cardiac diseases? *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;64(17):1840-50.
192. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *European heart journal*. 2008;29(2):270-6.
193. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2006;113(14):1807-16.
194. Petersen SE, Selvanayagam JB, Wiesmann F, Robson MD, Francis JM, Anderson RH, et al. Left ventricular non-compaction: insights from cardiovascular magnetic resonance imaging. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;46(1):101-5.

195. Fazio G, Novo G, D'Angelo L, Visconti C, Sutera L, Grassedonio E, et al. Magnetic resonance in isolated noncompaction of the ventricular myocardium. *International journal of cardiology*. 2010;140(3):367-9.
196. Jacquier A, Thuny F, Jop B, Giorgi R, Cohen F, Gaubert JY, et al. Measurement of trabeculated left ventricular mass using cardiac magnetic resonance imaging in the diagnosis of left ventricular non-compaction. *European heart journal*. 2010;31(9):1098-104.
197. Fuchs TA, Erhart L, Ghadri JR, Herzog BA, Giannopoulos A, Buechel RR, et al. Diagnostic criteria for left ventricular non-compaction in cardiac computed tomography. *PloS one*. 2020;15(7):e0235751-e.
198. Shindler DM. Practical cardiac auscultation. *Critical care nursing quarterly*. 2007;30(2):166-80.
199. Brandenburg RO, Jr., Tajik AJ, Edwards WD, Reeder GS, Shub C, Seward JB. Accuracy of 2-dimensional echocardiographic diagnosis of congenitally bicuspid aortic valve: echocardiographic-anatomic correlation in 115 patients. *The American journal of cardiology*. 1983;51(9):1469-73.
200. Chan KL, Stinson WA, Veinot JP. Reliability of transthoracic echocardiography in the assessment of aortic valve morphology: pathological correlation in 178 patients. *The Canadian journal of cardiology*. 1999;15(1):48-52.
201. Malaisrie SC, Carr J, Mikati I, Rigolin V, Yip BK, Lapin B, et al. Cardiac magnetic resonance imaging is more diagnostic than 2-dimensional echocardiography in determining the presence of bicuspid aortic valve. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2012;144(2):370-6.
202. Tanaka R, Yoshioka K, Niinuma H, Ohsawa S, Okabayashi H, Ehara S. Diagnostic value of cardiac CT in the evaluation of bicuspid aortic stenosis: comparison with echocardiography and operative findings. *AJR American journal of roentgenology*. 2010;195(4):895-9.
203. Hillebrand M, Koschyk D, Ter Hark P, Schüler H, Rybczynski M, Berger J, et al. Diagnostic accuracy study of routine echocardiography for bicuspid aortic valve: a retrospective study and meta-analysis. *Cardiovascular diagnosis and therapy*. 2017;7(4):367-79.
204. Espinal M, Fuisz AR, Nanda NC, Aaluri SR, Mukhtar O, Sekar PC. Sensitivity and specificity of transesophageal echocardiography for determination of aortic valve morphology. *American heart journal*. 2000;139(6):1071-6.
205. Alkadhi H, Leschka S, Trindade PT, Feuchtner G, Stolzmann P, Plass A, et al. Cardiac CT for the differentiation of bicuspid and tricuspid aortic valves: comparison with echocardiography and surgery. *AJR American journal of roentgenology*. 2010;195(4):900-8.
206. Schoenhagen P, Hausleiter J, Achenbach S, Y. Desai M, Tuzcu EM. Computed tomography in the evaluation for transcatheter aortic valve implantation. *Cardiovascular diagnosis and therapy*. 2011;1(1):44-56.
207. Gleeson TG, Mwangi I, Horgan SJ, Cradock A, Fitzpatrick P, Murray JG. Steady-state free-precession (SSFP) cine MRI in distinguishing normal and bicuspid aortic valves. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 2008;28(4):873-8.
208. Gulsin GS, Singh A, McCann GP. Cardiovascular magnetic resonance in the evaluation of heart valve disease. *BMC Medical Imaging*. 2017;17(1):67.
209. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Edvardsen T, Goldstein S, et al. Recommendations on the echocardiographic assessment of aortic valve stenosis: A focused update from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2017;30(4):372-92.
210. Pibarot P, Dumesnil JG. Improving assessment of aortic stenosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(3):169-80.

211. Garcia D, Pibarot P, Landry C, Allard A, Chayer B, Dumesnil JG, et al. Estimation of aortic valve effective orifice area by Doppler echocardiography: effects of valve inflow shape and flow rate. *J Am Soc Echocardiogr.* 2004;17(7):756-65.
212. Minners J, Allgeier M, Gohlke-Baerwolf C, Kienzle RP, Neumann FJ, Jander N. Inconsistencies of echocardiographic criteria for the grading of aortic valve stenosis. *European heart journal.* 2008;29(8):1043-8.
213. Zoghbi WA, Adams D, Bonow RO, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA, et al. Recommendations for non invasive evaluation of native valvular regurgitation: A report from the American Society of Echocardiography developed in collaboration with the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography.* 2017;30(4):303-71.
214. Goldstein SA, Evangelista A, Abbara S, Arai A, Asch FM, Badano LP, et al. Multimodality imaging of diseases of the thoracic aorta in adults: from the american society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging: endorsed by the society of cardiovascular computed tomography and society for cardiovascular magnetic resonance. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28(2):119-82.
215. Kalam K, Otahal P, Marwick TH. Prognostic implications of global LV dysfunction: a systematic review and meta-analysis of global longitudinal strain and ejection fraction. *Heart (British Cardiac Society).* 2014;100(21):1673-80.
216. Quint LE, Liu PS, Booher AM, Watcharotone K, Myles JD. Proximal thoracic aortic diameter measurements at CT: repeatability and reproducibility according to measurement method. *The international journal of cardiovascular imaging.* 2013;29(2):479-88.
217. Borger MA, Fedak PWM, Stephens EH, Gleason TG, Girdauskas E, Ikonomidis JS, et al. The American Association for Thoracic Surgery consensus guidelines on bicuspid aortic valve-related aortopathy: Full online-only version. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery.* 2018;156(2):e41-e74.
218. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M, Jr., Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol.* 1990;15(4):827-32.
219. Pawade T, Sheth T, Guzzetti E, Dweck MR, Clavel MA. Why and how to measure aortic valve calcification in patients with aortic stenosis. *JACC Cardiovascular imaging.* 2019;12(9):1835-48.
220. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al. 2017 ESC/EACTS guidelines for the management of valvular heart disease: The Task Force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European heart journal.* 2017;38(36):2739-91.
221. Pawade T, Clavel MA, Tribouilloy C, Dreyfus J, Mathieu T, Tastet L, et al. Computed tomography aortic valve calcium scoring in patients with aortic stenosis. *Circulation Cardiovascular imaging.* 2018;11(3):e007146.
222. Laissy J-P, Messika-Zeitoun D, Cueff C, Pasi N, Serfaty J-M, Vahanian A. Aortic valve calcification using multislice CT. *Imaging in Medicine.* 2011;3(3):313.
223. Ko SM, Song MG, Hwang HK. Bicuspid aortic valve: spectrum of imaging findings at cardiac MDCT and cardiovascular MRI. *AJR American journal of roentgenology.* 2012;198(1):89-97.
224. Chin CW, Everett RJ, Kwiecinski J, Vesey AT, Yeung E, Esson G, et al. Myocardial fibrosis and cardiac decompensation in aortic stenosis. *JACC Cardiovascular imaging.* 2017;10(11):1320-33.
225. Bing R, Cavalcante JL, Everett RJ, Clavel MA, Newby DE, Dweck MR. Imaging and impact of myocardial fibrosis in aortic stenosis. *JACC Cardiovascular imaging.* 2019;12(2):283-96.

226. Garcia J, Barker AJ, Markl M. The Role of Imaging of Flow Patterns by 4D Flow MRI in Aortic Stenosis. *JACC Cardiovascular imaging*. 2019;12(2):252-66.
227. Alvarez A, Martinez V, Pizarro G, Recio M, Cabrera JÁ. Clinical use of 4D flow MRI for quantification of aortic regurgitation. *Open Heart*. 2020;7(1):e001158.
228. Farag ES, Vendrik J, van Ooij P, Poortvliet QL, van Kesteren F, Wollersheim LW, et al. Transcatheter aortic valve replacement alters ascending aortic blood flow and wall shear stress patterns: A 4D flow MRI comparison with age-matched, elderly controls. *European radiology*. 2019;29(3):1444-51.
229. Garcia J, Barker AJ, Murphy I, Jarvis K, Schnell S, Collins JD, et al. Four-dimensional flow magnetic resonance imaging-based characterization of aortic morphometry and haemodynamics: impact of age, aortic diameter, and valve morphology. *European heart journal cardiovascular Imaging*. 2016;17(8):877-84.
230. Rodríguez-Palomares JF, Dux-Santoy L, Guala A, Kale R, Maldonado G, Teixidó-Turà G, et al. Aortic flow patterns and wall shear stress maps by 4D-flow cardiovascular magnetic resonance in the assessment of aortic dilatation in bicuspid aortic valve disease. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2018;20(1):28.
231. Adriaans BP, Westenberg JJM, van Cauteren YJM, Gerretsen S, Elbaz MSM, Bekkers S, et al. Clinical assessment of aortic valve stenosis: Comparison between 4D flow MRI and transthoracic echocardiography. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 2020;51(2):472-80.
232. van Ooij P, Markl M, Collins JD, Carr JC, Rigsby C, Bonow RO, et al. Aortic Valve Stenosis Alters Expression of Regional Aortic Wall Shear Stress: New Insights From a 4-Dimensional Flow Magnetic Resonance Imaging Study of 571 Subjects. *Journal of the American Heart Association*. 2017;6(9).
233. van Ooij P, Potters WV, Collins J, Carr M, Carr J, Malaisrie SC, et al. Characterization of abnormal wall shear stress using 4D flow MRI in human bicuspid aortopathy. *Annals of biomedical engineering*. 2015;43(6):1385-97.
234. Bissell MM, Hess AT, Biasioli L, Glaze SJ, Loudon M, Pitcher A, et al. Aortic dilation in bicuspid aortic valve disease: flow pattern is a major contributor and differs with valve fusion type. *Circulation Cardiovascular imaging*. 2013;6(4):499-507.
235. Schnell S, Smith DA, Barker AJ, Entezari P, Honarmand AR, Carr ML, et al. Altered aortic shape in bicuspid aortic valve relatives influences blood flow patterns. *European heart journal cardiovascular Imaging*. 2016;17(11):1239-47.
236. Dweck MR, Jones C, Joshi NV, Fletcher AM, Richardson H, White A, et al. Assessment of valvular calcification and inflammation by positron emission tomography in patients with aortic stenosis. *Circulation*. 2012;125(1):76-86.
237. Pawade TA, Carlidge TR, Jenkins WS, Adamson PD, Robson P, Lucatelli C, et al. Optimization and reproducibility of aortic valve 18F-fluoride positron emission tomography in patients with aortic stenosis. *Circulation Cardiovascular imaging*. 2016;9(10).
238. Dweck MR, Jenkins WS, Vesey AT, Pringle MA, Chin CW, Malley TS, et al. 18F-NaF uptake Is a marker of active calcification and disease progression in patients with aortic stenosis. *Circulation Cardiovascular imaging*. 2014;7(2):371-8.
239. Doris MK, Everett RJ, Shun-Shin M, Clavel MA, Dweck MR. The role of imaging in measuring disease progression and assessing novel therapies in aortic stenosis. *JACC Cardiovascular imaging*. 2019;12(1):185-97.
240. Le Ven F, Tizon-Marcos H, Fuchs C, Mathieu P, Pibarot P, Larose É. Valve tissue characterization by magnetic resonance imaging in calcific aortic valve disease. *The Canadian journal of cardiology*. 2014;30(12):1676-83.
241. Stout KK, Daniels CJ, Aboulhossn JA, Bozkurt B, Broberg CS, Colman JM, et al. 2018 AHA/ACC Guideline for the Management of Adults With Congenital Heart Disease: A Report

- of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;139(14):e698-e800.
242. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, III, Guyton RA, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(22):e57-185.
243. Weber M, Hausen M, Arnold R, Nef H, Moellman H, Berkowitsch A, et al. Prognostic value of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide for conservatively and surgically treated patients with aortic valve stenosis. *Heart (British Cardiac Society)*. 2006;92(11):1639-44.
244. Gerber IL, Stewart RA, Legget ME, West TM, French RL, Sutton TM, et al. Increased Plasma Natriuretic Peptide Levels Reflect Symptom Onset in Aortic Stenosis. *Circulation*. 2003;107:1884-90.
245. Clavel MA, Malouf J, Michelena HI, Suri RM, Jaffe AS, Mahoney DW, et al. B-type natriuretic peptide clinical activation in aortic stenosis: Impact on long-term survival. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(19):2016-25.
246. Bergler-Klein J, Klaar U, Heger M, Rosenhek R, Mundigler G, Gabriel H, et al. Natriuretic Peptides Predict Symptom-Free Survival and Postoperative Outcome in Severe Aortic Stenosis. *Circulation*. 2004;109:2302-8.
247. Hiratzka LF, Creager MA, Isselbacher EM, Svensson LG, Nishimura RA, Bonow RO, et al. Surgery for aortic dilatation in patients with bicuspid aortic valves: A statement of clarification from the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;67(6):724-31.
248. Michelena HI, Della Corte A, Prakash SK, Milewicz DM, Evangelista A, Enriquez-Sarano M. Bicuspid aortic valve aortopathy in adults: Incidence, etiology, and clinical significance. *International journal of cardiology*. 2015;201:400-7.
249. Evangelista A, Flachskampf FA, Erbel R, Antonini-Canterin F, Vlachopoulos C, Rocchi G, et al. Echocardiography in aortic diseases: EAE recommendations for clinical practice. *Eur J Echocardiogr*. 2010;11(8):645-58.
250. Davies RR, Gallo A, Coady MA, Tellides G, Botta DM, Burke B, et al. Novel measurement of relative aortic size predicts rupture of thoracic aortic aneurysms. *The Annals of thoracic surgery*. 2006;81(1):169-77.
251. Zafar MA, Li Y, Rizzo JA, Charilaou P, Saeyeldin A, Velasquez CA, et al. Height alone, rather than body surface area, suffices for risk estimation in ascending aortic aneurysm. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2018;155(5):1938-50.
252. Masri A, Kalahasti V, Svensson LG, Alashi A, Schoenhagen P, Roselli EE, et al. Aortic cross-sectional area/height ratio and outcomes in patients with bicuspid aortic valve and a dilated ascending aorta. *Circulation Cardiovascular imaging*. 2017;10(6):e006249.
253. Svensson LG, Kim KH, Lytle BW, Cosgrove DM. Relationship of aortic cross-sectional area to height ratio and the risk of aortic dissection in patients with bicuspid aortic valves. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2003;126(3):892-3.
254. Drexler M, Erbel R, Muller U, Wittlich N, Mohr-Kahaly S, Meyer J. Measurement of intracardiac dimensions and structures in normal young adult subjects by transesophageal echocardiography. *The American journal of cardiology*. 1990;65:1491-6.
255. Svensson LG, Khitin L. Aortic cross-sectional area/height ratio timing of aortic surgery in asymptomatic patients with Marfan syndrome. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2002;123(2):360-1.
256. Pibarot P, Dumesnil JG. Prosthetic heart valves: Selection of the optimal prosthesis and long-term management. *Circulation*. 2009;119(7):1034-48.

257. Della Corte A, Body SC, Booher AM, Schaeffers HJ, Milewski RK, Michelena HI, et al. Surgical treatment of bicuspid aortic valve disease: Knowledge gaps and research perspectives. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;147(6):1749-57.
258. Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, Borenstein N, Tron C, Bauer F, et al. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation*. 2002;106(24):3006-8.
259. Rodés-Cabau J, Webb JG, Cheung A, Ye J, Dumont É, Osten M, et al. Long-term outcomes after transcatheter aortic valve implantation: insights on prognostic factors and valve durability from the canadian multicenter experience. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(19):1864-75.
260. van der Boon RM, Marcheix B, Tchetché D, Chieffo A, Van Mieghem NM, Dumonteil N, et al. Transapical versus transfemoral aortic valve implantation: a multicenter collaborative study. *The Annals of thoracic surgery*. 2014;97(1):22-8.
261. Blackman DJ, Baxter PD, Gale CP, Moat NE, Maccarthy PA, Hildick-Smith D, et al. Do outcomes from transcatheter aortic valve implantation vary according to access route and valve type? The UK TAVI Registry. *Journal of interventional cardiology*. 2014;27(1):86-95.
262. Wendler O, Walther T, Nataf P, Rubino P, Schroefel H, Thielmann M, et al. Transapical aortic valve implantation: univariate and multivariate analyses of the early results from the SOURCE registry. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2010;38(2):119-27.
263. Coughlan JJ, Kiernan TJ, Arnous S. Alternative Access For Transcatheter Aortic Valve Implantation: Current Evidence And Future Directions. *Vascular & Endovascular Review*. 2019;2(1):23-7.
264. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2011;364(23):2187-98.
265. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller C, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Eng J Med*. 2010;363(17):1597-607.
266. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Makkar RR, Svensson LG, Kodali SK, et al. Transcatheter or surgical aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. *N Engl J Med*. 2016;374(17):1609-20.
267. Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, Makkar R, Kodali SK, Russo M, et al. Transcatheter aortic-valve replacement with a balloon-expandable valve in low-risk patients. *N Engl J Med*. 2019;380(18):1695-705.
268. Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ, Kleiman NS, Søndergaard L, Mumtaz M, et al. Surgical or transcatheter aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. *N Engl J Med*. 2017;376(14):1321-31.
269. Popma JJ, Deeb GM, Yakubov SJ, Mumtaz M, Gada H, O'Hair D, et al. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding valve in low-risk patients. *N Engl J Med*. 2019;380(18):1706-15.
270. Yoon SH, Webb JG, Leon MB, Makkar R. Transcatheter aortic valve replacement in bicuspid aortic valve stenosis. *Progress in cardiovascular diseases*. 2020.
271. Frangieh AH, Kasel AM. TAVI in Bicuspid Aortic Valves 'Made Easy'. *European heart journal*. 2017;38(16):1177-81.
272. Makkar RR, Yoon SH, Leon MB, Chakravarty T, Rinaldi M, Shah PB, et al. Association Between Transcatheter Aortic Valve Replacement for Bicuspid vs Tricuspid Aortic Stenosis and Mortality or Stroke. *Jama*. 2019;321(22):2193-202.
273. Yoon SH, Bleiziffer S, De Backer O, Delgado V, Arai T, Ziegelmueller J, et al. Outcomes in transcatheter aortic valve replacement for bicuspid versus tricuspid aortic valve stenosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;69(21):2579-89.

274. Mylotte D, Lefevre T, Søndergaard L, Watanabe Y, Modine T, Dvir D, et al. Transcatheter aortic valve replacement in bicuspid aortic valve disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;64(22):2330-9.
275. Mangieri A, Tchetché D, Kim WK, Pagnesi M, Sinning JM, Landes U, et al. Balloon Versus Self-Expandable Valve for the Treatment of Bicuspid Aortic Valve Stenosis: Insights From the BEAT International Collaborative Registry. *Circulation Cardiovascular interventions*. 2020;13(7):e008714.
276. Elbadawi A, Saad M, Elgendy IY, Barssoum K, Omer MA, Soliman A, et al. Temporal trends and outcomes of transcatheter versus surgical aortic valve replacement for bicuspid aortic valve stenosis. *JACC Cardiovasc Interv*. 2019;12(18):1811-22.
277. Halim SA, Edwards FH, Dai D, Li Z, Mack MJ, Holmes DR, et al. Outcomes of transcatheter aortic valve replacement in patients with bicuspid aortic valve disease: A report from the Society of Thoracic Surgeons/American College of Cardiology Transcatheter Valve Therapy Registry. *Circulation*. 2020;141(13):1071-9.
278. Yoon S-H, Kim W-K, Dhoble A, Milhorini Pio S, Babaliaros V, Jilaihawi H, et al. Bicuspid Aortic Valve Morphology and Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;76(9):1018-30.
279. Bisleri G. Aortic valve repair. *Current opinion in cardiology*. 2016;31(6):581-4.
280. Lansac E, de Kerchove L. Aortic valve repair techniques: state of the art. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2018;53(6):1101-7.
281. El Khoury G, Vanoverschelde JL, Glineur D, Pierard F, Verhelst RR, Rubay J, et al. Repair of bicuspid aortic valves in patients with aortic regurgitation. *Circulation*. 2006;114(1 Suppl):I610-6.
282. Prinzing A, Boehm J, Erlebach M, Sideris K, Lange R, Krane M. Comparison of outcomes following isolated repair of tricuspid versus bicuspid aortic valves. *Journal of thoracic disease*. 2020;12(7):3514-23.
283. Schneider U, Hofmann C, Schöpe J, Niewald AK, Giebels C, Karliova I, et al. Long-term Results of Differentiated Anatomic Reconstruction of Bicuspid Aortic Valves. *JAMA cardiology*. 2020.
284. David TE, David CM, Manlhiot C, Colman J, Crean AM, Bradley T. Outcomes of Aortic Valve-Sparing Operations in Marfan Syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;66(13):1445-53.
285. Mazine A, El-Hamamsy I, Verma S, Peterson MD, Bonow RO, Yacoub MH, et al. Ross procedure in adults for cardiologists and cardiac surgeons: JACC state-of-the-art review. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;72(22):2761-77.
286. Martin E, Mohammadi S, Jacques F, Kalavrouziotis D, Voisine P, Doyle D, et al. Clinical outcomes following the ross procedure in adults: a 25-year longitudinal study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;70(15):1890-9.
287. Mautner GC, Mautner SL, Cannon RO, 3rd, Hunsberger SA, Roberts WC. Clinical factors useful in predicting aortic valve structure in patients > 40 years of age with isolated valvular aortic stenosis. *The American journal of cardiology*. 1993;72(2):194-8.
288. Tastet L, Pibarot P, Shen M, Clisson M, Côté N, Salaun E, et al. Oral anticoagulation therapy and progression of calcific aortic valve stenosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;73(14):1869-71.
289. Ryu DR, Park SJ, Han H, Lee HJ, Chang SA, Choi JO, et al. Progression rate of aortic valve stenosis in korean patients. *Journal of cardiovascular ultrasound*. 2010;18(4):127-33.
290. Chan KL, Teo K, Dumesnil JG, Ni A, Tam J. Effect of lipid lowering with rosuvastatin on progression of aortic stenosis. Results of the aortic stenosis progression observation: Measuring effects of rosuvastatin (ASTRONOMER) trial. *Circulation*. 2010;121(2):306-14.

291. Cowell SJ, Newby DE, Prescott RJ, Bloomfield P, Reid J, Northridge DB, et al. A randomized trial of intensive lipid-lowering therapy in calcific aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2005;352(23):2389-97.
292. Rossebo AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, et al. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2008;359(13):1343-56.
293. Nguyen V, Cimadevilla C, Estellat C, Codogno I, Huart V, Benessiano J, et al. Haemodynamic and anatomic progression of aortic stenosis. *Heart (British Cardiac Society)*. 2015;101(12):943-7.
294. Yang LT, Enriquez-Sarano M, Michelena HI, Nkomo VT, Scott CG, Bailey KR, et al. Predictors of progression in patients with stage B aortic regurgitation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;74(20):2480-92.
295. Yang LT, Pellikka PA, Enriquez-Sarano M, Maalouf JF, Scott CG, Michelena HI. Stage B Aortic Regurgitation in Bicuspid Aortic Valve: New Observations on Progression Rate and Predictors. *JACC Cardiovascular imaging*. 2020;13(6):1442-5.
296. Yang LT, Pellikka PA, Enriquez-Sarano M, Luis SA, Padang R, Daniels BK, et al. Can Aortic Regurgitation Evolve into Aortic Stenosis? New Insights on Mixed Aortic Valve Disease. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2020;33(3):406-8.
297. Zilberszac R, Gabriel H, Schemper M, Zahler D, Czerny M, Maurer G, et al. Outcome of combined stenotic and regurgitant Aortic valve disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;61(14):1489-95.
298. Kong WKF, Vollema EM, Prevedello F, Perry R, Ng ACT, Poh KK, et al. Prognostic implications of left ventricular global longitudinal strain in patients with bicuspid aortic valve disease and preserved left ventricular ejection fraction. *European heart journal cardiovascular Imaging*. 2020;21(7):759-67.
299. Dweck MR, Joshi S, Murigu T, Alpendurada F, Jabbour A, Melina G, et al. Midwall fibrosis is an independent predictor of mortality in patients with aortic stenosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58(12):1271-9.
300. Barone-Rochette G, Pierard S, de Meester de Ravenstein C, Seldrum S, Melchior J, Maes F, et al. Prognostic significance of LGE by CMR in aortic stenosis patients undergoing valve replacement. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(2):144-54.
301. Azevedo CF, Nigri M, Higuchi ML, Pomerantzeff PM, Spina GS, Sampaio RO, et al. Prognostic significance of myocardial fibrosis quantification by histopathology and magnetic resonance imaging in patients with severe aortic valve disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;56(4):278-87.
302. Milano AD, Faggian G, Dodonov M, Golia G, Tomezzoli A, Bortolotti U, et al. Prognostic value of myocardial fibrosis in patients with severe aortic valve stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;144(4):830-7.
303. Lluri G, Renella P, Finn JP, Vorobiof G, Aboulhosn J, Deb A. Prognostic Significance of Left Ventricular Fibrosis in Patients With Congenital Bicuspid Aortic Valve. *The American journal of cardiology*. 2017;120(7):1176-9.
304. Bergler-Klein J, Gyöngyösi M, Maurer G. The role of biomarkers in valvular heart disease: Focus on natriuretic peptides. *The Canadian journal of cardiology*. 2014;30(9):1027-34.
305. Weber M, Hausen M, Arnold R, Moellmann H, Nef H, Elsaesser A, et al. Diagnostic and prognostic value of N-terminal pro B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) in patients with chronic aortic regurgitation. *International journal of cardiology*. 2008;127(3):321-7.
306. Ozkan M, Baysan O, Erinc K, Koz C, Yokusoglu M, Uzun M, et al. Brain natriuretic peptide and the severity of aortic regurgitation: is there any correlation? *The Journal of international medical research*. 2005;33(4):454-9.

307. Pizarro R, Bazzino OO, Oberti PF, Falconi ML, Arias AM, Krauss JG, et al. Prospective validation of the prognostic usefulness of B-type natriuretic peptide in asymptomatic patients with chronic severe aortic regurgitation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58(16):1705-14.
308. Van Belle E, Rauch A, Vincent F, Robin E, Kibler M, Labreuche J, et al. Von Willebrand factor multimers during transcatheter aortic-valve replacement. *N Engl J Med*. 2016;375(4):335-44.
309. Van Belle E, Vincent F, Rauch A, Casari C, Jeanpierre E, Loobuyck V, et al. von Willebrand Factor and management of heart valve disease: JACC review topic of the week. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;73(9):1078-88.
310. Blackshear JL, McRee CW, Safford RE, Pollak PM, Stark ME, Thomas CS, et al. von Willebrand Factor abnormalities and Heyde Syndrome in dysfunctional heart valve prostheses. *JAMA cardiology*. 2016;1(2):198-204.
311. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, III, Guyton RA, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American heart association task force on practice guidelines. *Circulation*. 2014;129(23):e521-e643.
312. Hussein A, Karimianpour A, Collier P, Krasuski RA. Isolated noncompaction of the left ventricle in adults. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;66(5):578-85.
313. Richardson P, McKenna W, Bristow M, Maisch B, Mautner B, O'Connell J, et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the definition and classification of cardiomyopathies. *Circulation*. 1996;93(5):841-2.
314. Aboulhossn J, Child JS. Left ventricular outflow obstruction: subaortic stenosis, bicuspid aortic valve, supraaortic stenosis, and coarctation of the aorta. *Circulation*. 2006;114(22):2412-22.
315. Thiele H, Nagel E, Paetsch I, Schnackenburg B, Bornstedt A, Kouwenhoven M, et al. Functional cardiac MR imaging with steady-state free precession (SSFP) significantly improves endocardial border delineation without contrast agents. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 2001;14(4):362-7.
316. Hendel RC, Patel MR, Kramer CM, Poon M, Hendel RC, Carr JC, et al. ACCF/ACR/SCCT/SCMR/ASNC/NASCI/SCAI/SIR 2006 appropriateness criteria for cardiac computed tomography and cardiac magnetic resonance imaging: a report of the American College of Cardiology Foundation Quality Strategic Directions Committee Appropriateness Criteria Working Group, American College of Radiology, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, American Society of Nuclear Cardiology, North American Society for Cardiac Imaging, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Interventional Radiology. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;48(7):1475-97.
317. Le Ven F, Bibeau K, De Larochelière É, Tizon-Marcos H, Deneault-Bissonnette S, Pibarot P, et al. Cardiac morphology and function reference values derived from a large subset of healthy young Caucasian adults by magnetic resonance imaging. *European heart journal cardiovascular Imaging*. 2016;17(9):981-90.
318. Tizon-Marcos H, de la Paz Rikapito M, Pibarot P, Bertrand O, Bibeau K, Le Ven F, et al. Characteristics of trabeculated myocardium burden in young and apparently healthy adults. *The American journal of cardiology*. 2014;114(7):1094-9.
319. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S, Laskey WK, et al. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. A statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation*. 2002;105(4):539-42.

320. Kawel N, Nacif M, Arai AE, Gomes AS, Hundley WG, Johnson WC, et al. Trabeculated (noncompacted) and compact myocardium in adults: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Circulation Cardiovascular imaging*. 2012;5(3):357-66.
321. Andre F, Burger A, Lossnitzer D, Buss SJ, Abdel-Aty H, Gianntisis E, et al. Reference values for left and right ventricular trabeculation and non-compacted myocardium. *International journal of cardiology*. 2015;185:240-7.
322. Weir-McCall JR, Yeap PM, Papagiorcopulo C, Fitzgerald K, Gandy SJ, Lambert M, et al. Left ventricular noncompaction: anatomical phenotype or distinct cardiomyopathy? *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;68(20):2157-65.
323. Kohli SK, Pantazis AA, Shah JS, Adeyemi B, Jackson G, McKenna WJ, et al. Diagnosis of left-ventricular non-compaction in patients with left-ventricular systolic dysfunction: time for a reappraisal of diagnostic criteria? *European heart journal*. 2008;29(1):89-95.
324. Saleeb SF, Margossian R, Spencer CT, Alexander ME, Smoot LB, Dorfman AL, et al. Reproducibility of echocardiographic diagnosis of left ventricular noncompaction. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2012;25(2):194-202.
325. de la Pompa JL, Epstein JA. Coordinating tissue interactions: Notch signaling in cardiac development and disease. *Dev Cell*. 2012;22(2):244-54.
326. Luxán G, D'Amato G, MacGrogan D, de la Pompa JL. Endocardial notch signaling in cardiac development and disease. *Circulation research*. 2016;118(1):e1-e18.
327. Tutar E, Ekici F, Atalay S, Nacar N. The prevalence of bicuspid aortic valve in newborns by echocardiographic screening. *American heart journal*. 2005;150(3):513-5.
328. Chin TK, Perloff JK, Williams RG, Jue K, Mohrmann R. Isolated noncompaction of left ventricular myocardium. A study of eight cases. *Circulation*. 1990;82(2):507-13.
329. Gati S, Rajani R, Carr-White GS, Chambers JB. Adult left ventricular noncompaction: reappraisal of current diagnostic imaging modalities. *JACC Cardiovascular imaging*. 2014;7(12):1266-75.
330. Stacey RB, Andersen MM, St Clair M, Hundley WG, Thohan V. Comparison of systolic and diastolic criteria for isolated LV noncompaction in CMR. *JACC Cardiovascular imaging*. 2013;6(9):931-40.
331. Edwards JE. The congenital bicuspid aortic valve. *Circulation*. 1961;23:485-8.
332. Capoulade R, Mahmut A, Tastet L, Arsenault M, Bedard E, Dumesnil JG, et al. Impact of plasma Lp-PLA2 activity on the progression of aortic stenosis: the PROGRESSA study. *JACC Cardiovascular imaging*. 2015;8(1):26-33.
333. Otto CM, Burwash IG, Legget ME, Munt BI, Fujioka M, Healy NL, et al. Prospective study of asymptomatic valvular aortic stenosis. Clinical, echocardiographic, and exercise predictors of outcome. *Circulation*. 1997;95(9):2262-70.
334. Messika-Zeitoun D, Bielak LF, Peyser PA, Sheedy PF, Turner ST, Nkomo VT, et al. Aortic valve calcification: determinants and progression in the population. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007;27(3):642-8.
335. Wongpraparut N, Apiyasawat S, Crespo G, Yazdani K, Jacobs LE, Kotler MN. Determinants of progression of aortic stenosis in patients aged ≥ 40 years. *The American journal of cardiology*. 2002;89:350-2.
336. Rosenhek R, Kklar U, Schemper M, Scholten C, Heger M, Gabriel H, et al. Mild and moderate aortic stenosis: Natural history and risk stratification by echocardiography. *Eur Heart J*. 2004;25(3):199-205.
337. Ersboll M, Schulte PJ, Al Enezi F, Shaw L, Køber L, Kisslo J, et al. Predictors and progression of aortic stenosis in patients with preserved left ventricular ejection fraction. *The American journal of cardiology*. 2015;115(1):86-92.

338. Yap SC, Kouwenhoven GC, Takkenberg JJ, Galema TW, Meijboom FJ, van DR, et al. Congenital aortic stenosis in adults: rate of progression and predictors of clinical outcome. *International journal of cardiology*. 2007;122(3):224-31.
339. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *Jama*. 2001;285(19):2486-97.
340. Saikrishnan N, Mirabella L, Yoganathan AP. Bicuspid aortic valves are associated with increased wall and turbulence shear stress levels compared to trileaflet aortic valves. *Biomech Model Mechanobiol*. 2015;14(3):577-88.
341. Huntley GD, Thaden JJ, Alsidawi S, Michelena HI, Maleszewski JJ, Edwards WD, et al. Comparative study of bicuspid vs. tricuspid aortic valve stenosis. *European heart journal cardiovascular Imaging*. 2018;19(1):3-8.
342. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics--2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2013;127(1):143-52.
343. Shen M, Tastet L, Capoulade R, Arsenault M, Bédard E, Clavel MA, et al. Effect of bicuspid aortic valve phenotype on progression of aortic stenosis. *European heart journal cardiovascular Imaging*. 2020.
344. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Evangelista A, Griffin BP, et al. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2009;22(1):1-23.
345. Mohty D, Pibarot P, Després JP, Cartier A, Arsenault B, Picard F, et al. Age-related differences in the pathogenesis of calcific aortic stenosis: The potential role of resistin. *Int J Cardiol*. 2010;142(2):126-32.
346. Palta S, Pai AM, Gill KS, Pai RG. New insights into the progression of aortic stenosis: implications for secondary prevention. *Circulation*. 2000;101(21):2497-502.
347. Mitchell C, Rahko PS, Blauwet LA, Canaday B, Finstuen JA, Foster MC, et al. Guidelines for Performing a Comprehensive Transthoracic Echocardiographic Examination in Adults: Recommendations from the American Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2019;32(1):1-64.
348. Clavel MA, Pibarot P, Messika-Zeitoun D, Capoulade R, Malouf J, Aggarwal S, et al. Impact of aortic valve calcification, as measured by MDCT, on survival in patients with aortic stenosis: results of an international registry study. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(12):1202-13.
349. Choi BH, Ko SM, Shin JK, Chee HK, Kim JS, Kim J. Association between aortic valvular calcification and characteristics of the aortic valve in patients with bicuspid aortic valve stenosis. *Acta Radiol*. 2019;60(4):468-77.
350. Ren X, Zhang M, Liu K, Hou Z, Gao Y, Yin W, et al. The significance of aortic valve calcification in patients with bicuspid aortic valve disease. *The international journal of cardiovascular imaging*. 2016;32(3):471-8.
351. Bouchareb R, Boulanger M, Pépin A, Pibarot P, Mathieu P. Mechanical stress enhances aortic valve calcification: implication for bicuspid aortic valve mineralization. *The Canadian journal of cardiology*. 2012;28:S214; Abstract #317.
352. Guauque-Olarte S, Droit A, Tremblay-Marchand J, Gaudreault N, Kalavrouziotis D, Dagenais F, et al. RNA expression profile of calcified bicuspid, tricuspid and normal human aortic valves by RNA sequencing. *Physiol Genomics*. 2016;48:749-61.

Annexe A. Article de revue « Blood, Tissue and Imaging Biomarkers in Calcific Aortic Valve Stenosis: Past, Present and Future »

Blood, Tissue and Imaging Biomarkers in Calcific Aortic Valve Stenosis: Past, Present and Future

Curr Opin Cardiol. 2018 Mar;33(2):125-133.

doi: 10.1097/HCO.0000000000000487

©2018 Wolters Kluwer Health, Inc.

Mylène Shen, MSc^{1*}; Lionel Tastet, MSc^{1*}; Jutta Bergler-Klein, MD²; Philippe Pibarot, DVM, PhD¹, Marie-Annick Clavel, DVM, PhD¹.

* Mylène Shen and Lionel Tastet contributed equally to the manuscript.

¹ Institut Universitaire de Cardiologie et de Pneumologie de Québec-Université Laval / Quebec Heart and Lung Institute, Université Laval, Québec, Canada.

² Department of Cardiology, Medical University of Vienna, Vienna, Austria.

Abstract

PURPOSE OF REVIEW: Calcific aortic valve stenosis is the most prevalent valvular heart disease in the high-income countries. To this date, no medical therapy has been proven to prevent or to stop the progression of aortic valve stenosis. The physiopathology of aortic valve stenosis is highly complex and involves several signalling pathways, as well as genetic related factors, which delay the elaboration of effective pharmacotherapies. Moreover, it is difficult to predict accurately the progression of the valve stenosis and finding the optimal timing for aortic valve replacement remains challenging. Therefore, the present review makes an inventory of the most recent and promising circulating and imaging biomarkers related to the underlying mechanisms involved in the physiopathology of aortic valve stenosis, as well as the biomarkers associated with the left ventricular (LV) remodelling and subsequent dysfunction in patients with aortic valve stenosis.

RECENT FINDINGS: Over the last decade, several blood, tissue and imaging biomarkers have been investigated in aortic valve stenosis patients. At the aortic valve level, these biomarkers are mostly associated and/or involved with processes such as lipid infiltration and oxidation, chronic inflammation and fibrocalcific remodelling of the valve. Moreover, recent findings suggest that aging and sex hormones might interact with these multiple processes. Several studies demonstrated the usefulness of circulating biomarkers such as lipoprotein(a), brain natriuretic peptides and high-sensitivity cardiac troponin, which are very close to clinical routine. Furthermore, noninvasive imaging biomarkers including positron emission tomography and cardiac magnetic resonance, which provide a detailed view of the disease activity within the aortic valve and its repercussion on the left ventricle, may help to improve the understanding of aortic valve stenosis physiopathology and enhance the risk stratification. Other biomarkers such as von Willebrand factor and microRNAs are promising but further studies are needed to prove their additive value in aortic valve stenosis.

SUMMARY: Most of the biomarkers are used in research and thus, are still being investigated. However, some biomarkers including plasma level of lipoprotein(a), 18F-sodium fluoride, brain natriuretic peptides and high-sensitivity cardiac troponin can be or are very close to be used for the clinical management of patients with aortic valve stenosis. Moreover, a multibiomarker approach might provide a more global view of the disease activity and improve the management strategies of these patients.

KEYWORDS: aortic stenosis, biomarkers

Key points

- In recent years, through numerous basic and clinical research studies, advances were made into understanding the pathophysiology of calcific aortic valve stenosis; however, all the mechanisms involved in the disease are not completely understood.
- Among biomarkers, lipoprotein(a), 18F-sodium fluoride, brain natriuretic peptides and high-sensitivity cardiac troponin are probably the more promising and ready for clinical use.
- Biomarkers can improve the prediction of the aortic valve and ventricular diseases evolution and risk stratification.
- The use of combined circulating and imaging biomarkers (as a multibiomarker approach) should be integrated in the management of the patients with aortic valve stenosis.
- Future research aiming to develop novel biomarkers in aortic valve stenosis should target the genetic features of the disease and provide a better framework (indication, timing, thresholds according to sex and age) for making biomarkers ready for clinical use.

Introduction

Calcific aortic valve stenosis is the first valvular heart disease and the third most prevalent cardiovascular disease in the high-income countries [1]. With the aging of the population, the burden of aortic valve stenosis is expected to grow over the next decades as its prevalence increases with age [1]. To this day, the only available and effective treatment remains the replacement of the aortic valve, surgical or percutaneous [2]. Many challenges remain in the management of the patients with aortic valve stenosis such as determining the right and optimal timing for intervention in severe but asymptomatic patients. The progression rate and the repercussion of the disease are highly variable from one patient to the other. In this context, identifying biomarkers associated with aortic valve stenosis and/or its progression as well as biomarkers associated to left ventricle (LV) decompensation could improve therapeutic management of aortic valve stenosis patients. Currently in clinical practice, no specific biomarker of the aortic valve disease and very few of the LV are being used in clinical routine. The objective of this review is to sum up the traditional and emerging biomarkers focusing on the aortic valve stenosis and the consequences of aortic valve stenosis on the LV.

Brief overview of aortic valve stenosis physiopathology

Aortic valve stenosis is characterized by the progressive narrowing of the aortic valve orifice. A lesion of the valvular endothelium initiates aortic valve stenosis. It allows the infiltration of lipids, which promotes chronic inflammation. Then, there is an oxidation of lipids. Under constant inflammation and oxidative stress, the valvular leaflets gradually develop remodelling because of matrix reorganization, then fibrosis because of an increased production of collagen and calcification because of the pro-calcifying properties of apoptotic bodies and the osteogenic transdifferentiation of the valve interstitial cells (VICs) [1,3,4]. Altogether, it leads to the loss of mobility of the valvular leaflets, the stenosis of the valve and the blood flow obstruction [1].

Biomarkers associated with the aortic valve

Lipid biomarkers

Low-density lipoprotein cholesterol

Several studies showed an association between low-density lipoprotein (LDL) cholesterol levels and aortic valve stenosis; [5,6] however, randomized controlled trials showed that statins had no effect on aortic valve stenosis progression [7]. Small and dense LDL particles are found in high proportion in aortic valve stenosis patients [8], and more than LDL levels, it seems that the phenotype of LDL particles has importance. Those small and dense LDL particles are more atherogenic, contribute to

maintain chronic inflammation, remain longer in circulation and have a better ability to infiltrate the tissues [9,10]. A higher proportion of circulating small and dense LDL particles was associated with a faster progression of aortic valve stenosis [11].

Oxidized lipids

Oxidized phospholipids (ox-PLs) are pro-inflammatory and pro-atherogenic particles that are carried by lipoprotein(a) [Lp(a)] and that promote in-vitro development of calcific nodules. Oxidized LDL (ox-LDLs) particles [12,13] are associated with the development and persistence of inflammation, tissue remodelling, fibrosis and calcification [11,14]. Ox-LDLs plasma levels are positively associated with the fibrocalcific remodelling of the aortic valve [15–17] but not with the hemodynamic parameters of aortic valve stenosis severity [11,15]. On the other hand, elevated ox-PLs levels were associated with a faster hemodynamic progression of aortic valve stenosis [18].

Lipoprotein(a)

Lp(a) is a lipoprotein for which a single nucleotide polymorphism, rs10455872, has been identified and positively associated with higher plasma levels of Lp(a) and aortic valve calcification [19]. Furthermore, a higher plasma level of Lp(a) was associated with an increased risk of aortic valve stenosis and aortic valve replacement (AVR) [20,21], suggesting a causal link between Lp(a) and aortic valve stenosis. In addition, Lp(a) carries ox-PLs and both were predictors of aortic valve stenosis progression and AVR [18]. Patients with elevated Lp(a) or ox-PLs levels had a faster hemodynamic progression of their stenosis and presented more aortic valve stenosis related-clinical events (mainly AVR), particularly in younger patients where a more pronounced progression was found. Thus, Lp(a) and ox-PLs are of high interest and deserve further investigations to optimize their potential as future biomarkers of aortic valve stenosis development (Fig. 1a) and progression, and potential therapeutic target.

Lipoprotein-associated phospholipase A2

Lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) is involved in the mineralization process and highly expressed in stenotic aortic valves. It uses ox-LDLs and ox-PLs as substrate and produces free fatty acids and lysophosphatidylcholine, which has pro-inflammatory and pro-calcifying properties [22]. A recent study showed that elevated Lp-PLA2 activity was positively associated with a faster progression rate of aortic valve stenosis in patients who presented a mild stenosis [23]. This suggests that Lp-PLA2 activity might be useful to dose in patients with mild aortic valve stenosis to predict aortic valve stenosis progression (Fig. 1a).

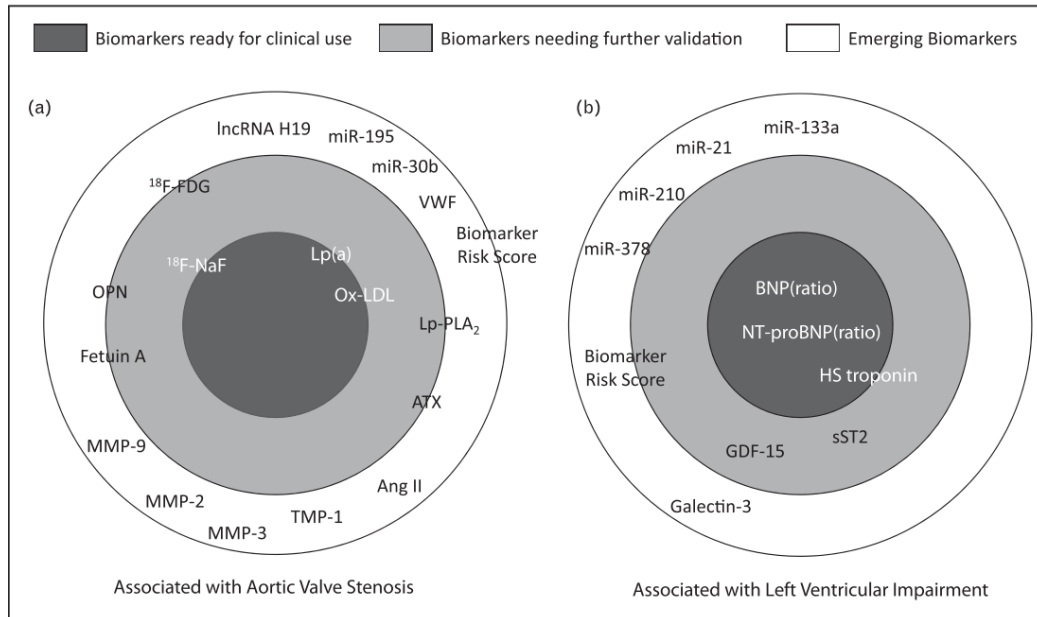


FIGURE 1. Presentation and classification of the potential biomarkers associated to aortic valve stenosis (a) or left ventricular impairment (b) according to the degree of confidence for use in clinical practice. The closer the biomarkers are to the center of the target, the closer they are for clinical use; with DARK GREY, biomarkers ready for clinical use; LIGHT GREY, biomarkers needing more research and validation; and WHITE, emerging biomarkers.

Autotaxin

Autotaxin (ATX) is a lysophospholipase-D enzyme that uses lysophosphatidylcholine as a substrate to produce lysophosphatidic acid, another pro-inflammatory molecule that has mineralizing properties on the VICs [24]. ATX was shown to be overexpressed and to have increased activity in calcified valves compared with noncalcified control valves [24]. Moreover, ATX activity was associated with the presence of aortic valve stenosis [25]. However, no study showed an association between ATX activity and the progression of aortic valve stenosis. Future studies will have to assess ATX activity throughout different severity stages of aortic valve stenosis and determine if ATX activity is associated with aortic valve stenosis progression.

Fibrosis and remodelling biomarkers

The renin–angiotensin system

Presence of angiotensin-converting enzyme (ACE) and angiotensin II (Ang II) has been reported in stenotic aortic valves and their expression seems to be higher than in normal aortic valves [26,27]. Thus, the renin–angiotensin system (RAS) appears to be upregulated in aortic valve stenosis patients. Ang II has pro-inflammatory and pro-fibrotic properties that can contribute to the remodelling of the valve [26,27]. However, the blood level of circulating Ang II was never associated with aortic valve stenosis. Thus, Ang II could be more interesting as a therapeutic target than as an aortic valve stenosis biomarker (Fig. 1a).

Matrix metalloproteinases/tissue inhibitors of metalloproteinases

Matrix metalloproteinases (MMPs) are a group of zinc-dependent endopeptidases that degrade the extracellular matrix and that normally have a tightly regulated activity [28,29]. A break of the balance between MMPs and tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs) activity might lead to a pathological remodelling of the extracellular matrix. Many studies have shown an increased expression of the MMPs in stenosed aortic valves [30]. The most reported molecules associated with aortic valve stenosis are MMP-2, MMP-3, MMP-9 and TIMP-1 [28,31–33]. However, there is still a lack of knowledge on the association between aortic valve stenosis progression and the levels of expression and/or the serum levels of the MMPs and TIMPs (Fig. 1a).

Calcification and osteogenic biomarkers

Matrix γ -carboxyglutamate protein

Matrix γ -carboxyglutamate protein (Matrix Gla Protein, MGP) is a powerful anticalcific protein and an inhibitor of cardiovascular calcification when in its active form (phosphorylated and carboxylated) [34]. The inactive form of MGP was shown to be predominant in aortic valve stenosis patients [35,36] and higher levels of total MGP were associated with faster progression of aortic valve stenosis [34]. The measurement of MGP and its isoforms might be helpful in the disease management. Elevated levels of inactive forms of MGP, particularly in younger patients, might be predictive of aortic valve stenosis progression. However, measurement of all the different isoforms (active and inactive) of MGP is currently not possible as there are no available immunochemistry kits or assays [35].

Fetuin-A

Fetuin-A is a powerful circulating inhibitor of ectopic calcification such as hydroxyapatite formation [37,38]. There is an inverse relationship between valvular calcification and fetuin-A levels [39,40]. Moreover, low levels of fetuin-A were associated with faster aortic valve stenosis progression and aortic valve calcification [41]. Thus, fetuin-A might be an interesting biomarker to assess the rapidity of aortic valve stenosis progression (Fig. 1a).

Osteopontin

Osteopontin (OPN) is a multifunctional glycoprophosphoprotein involved in inflammatory processes, bone remodelling and inhibition of the biomineralization of tissues such as the aortic valve [42]. However, the level of OPN was found to be elevated in stenotic valves [43,44] and associated with the degree of aortic valve calcification [45]. Phosphorylated OPN had the potential to inhibit mineralization, suggesting that this posttranslational modification might be required for OPN to be biologically active [46]. OPN found in controls was highly phosphorylated whereas not in aortic valve

stenosis patients. OPN might have some potential as a biomarker but it needs to be further investigated (Fig. 1a).

Positron emission tomography-computed tomography

PET radiotracers such as 18F-fluorodeoxyglucose (18F-FDG) and 18F-sodium fluoride (18F-NaF) allows, respectively, to visualize inflammation and active calcification in aortic valves [47]. 18F-FDG uptake is elevated in aortic valve stenosis patients compared with controls [48]. However, 18F-NaF uptake would be of most interest, given that it was associated with the calcium progression and that the novel regions of valve calcification corresponded to the regions of 18F-NaF uptake at baseline. Thus, PET-CT imaging with 18F-NaF might serve as a good biomarker of active calcification of the aortic valve and a good predictor of the disease progression (Fig. 1a).

Mechanisms leading to myocardial fibrosis and left ventricular dysfunction in aortic valve stenosis

Calcific aortic valve stenosis is not a disease strictly limited to the aortic valve but also includes alterations of the LV. Indeed, aortic valve stenosis causes a chronic pressure overload resulting in LV hypertrophic remodelling. This mechanism, initially considered compensatory to maintain wall stress and LV function [49], is often maladaptive and leads to myocardial oxygen supply–demand mismatch, repetitive ischemia, and initiates a cascade of signalling pathways associated with inflammation, increased extracellular matrix remodelling, myocyte apoptosis or necrosis and development of myocardial fibrosis (e.g. reactive and replacement fibrosis) [1,49,50]. Indeed, excessive apoptosis of myocytes has been documented in patients with severe aortic valve stenosis, and areas of extensive myocardial fibrosis were co-localized with areas of myocytes apoptosis [50]. Myocardial fibrosis marks the transition from a compensated mechanism to heart failure, which is associated with symptoms onset, increased morbidity and mortality in patients with aortic valve stenosis [51–53,54,55]. Accordingly, numerous circulating biomarkers have been proposed to noninvasively assess the repercussion of chronic pressure overload on the LV structure and function in patients with aortic valve stenosis.

Circulating biomarkers of myocardial burden and LV dysfunction

Brain natriuretic peptides

The B-type natriuretic peptide (BNP) and its biologically inactive N-terminal-proBNP (NT-proBNP) form are well known cardiac hormones, secreted in response to increased myocardial stretching because of pressure or volume overload [56]. These cardiac hormones have been demonstrated of prognostic value in heart failure and other cardiovascular diseases [57–59]. Likewise, in aortic valve

stenosis population, the incremental value of BNP/NT-proBNP for clinical practice has been widely evaluated. Several studies demonstrated that BNP/NT-proBNP are useful predictors of the onset of symptoms and adverse events in patients with severe aortic valve stenosis [60–65]. However, elevated plasma levels of BNP/NT-proBNP are not specific to aortic valve stenosis and could be related to several variables including age, female sex, chronic renal disease and other hemodynamic stimuli [56]. Moreover, despite BNP/NT-proBNP being the most studied circulating biomarkers in aortic valve stenosis, reliable thresholds are currently lacking to identify high-risk patients in aortic valve stenosis. However, to overcome these limitations, serial measurements of BNP/NT-proBNP has been proposed for the management of aortic valve stenosis patients [64]. Moreover, a recent study by Clavel et al. [63] used the BNP ratio, which is the measured BNP value divided by its expected value according to age and sex of the patient. A BNP ratio greater than 1 (or clinical activation of BNP) was associated with increased long-term mortality, incrementally and independently of classical risk factors [63]. Therefore, because of their incremental value and wide measurement availability, BNP/NT-proBNP are important circulating biomarkers to include in the clinical management of patients with aortic valve stenosis (Fig. 1b).

High-sensitivity cardiac troponins

Troponins are structural proteins of the cardiac muscle and under normal physiological condition they are essentially implicated in the muscular contraction; however, increased plasma level of troponins is an indicator of cardiac injury [66]. Elevated plasma level of cardiac troponins is used as a hallmark for the diagnostic and management of acute coronary syndrome [67]. Precise detection of lower concentration of cardiac troponins using highly sensitive assays holds promise in the management of aortic valve stenosis patients. Indeed, a previous study of 57 patients with moderate-to-severe aortic valve stenosis undergoing preexamination for AVR demonstrated that troponin level was detectable and independently associated with mortality [68]. Then, increased plasma concentration of high-sensitivity troponin was strongly related to LV hypertrophy and presence of mid-wall fibrosis, as well as associated with long-term risk of AVR or cardiac death [69]. A recent study including patients with low-flow, low-gradient aortic valve stenosis reported an incremental value of high-sensitivity troponin in adjunction to BNP to predict increased risk of mortality [70]. Altogether, these findings suggest that high-sensitivity troponins could be an early bio- marker of myocardial fibrosis deposition and LV dysfunction and a potential clinical tool to add for the management of aortic valve stenosis patients (Fig. 1b).

Soluble ST2

Soluble interleukin-1 receptor-like-1 (sST2) is a circulating biomarker which is believed to reflect cardiovascular stress and increased myocardial fibrosis [71]. The plasma level of sST2 has been proved of prognostic value in patients with heart failure [72,73]. However, in aortic valve stenosis, evidences of the usefulness of sST2 are scarce. A recent study including 86 patients with moderate-to-severe aortic valve stenosis and preserved LV function reported a significant association of elevated plasma level of sST2 with symptoms status, aortic valve stenosis severity and several parameters of cardiac remodelling. It was also associated with the composite new onset of heart failure symptoms or death in a subgroup of asymptomatic patients [74]. Plasma levels of sST2 may be of clinical importance in aortic valve stenosis, but its usefulness need to be confirmed in larger longitudinal studies (Fig. 1b).

Growth-differentiation factor-15

The growth-differentiation factor-15 (GDF-15) is a cytokine that belongs to the transforming growth factor superfamily and participates in inflammation and apoptotic pathways, which are implicated in the development of fibrosis. GDF-15 has been demonstrated of clinical importance for risk stratification in heart failure [75]. Elevated level of GDF-15 was recently demonstrated superior to plasma level of NT-proBNP for risk stratification in a prospective cohort of 217 patients undergoing transcatheter AVR (TAVR) [76]. GDF-15 could represent an interesting biomarker in aortic valve stenosis, but its incremental value remains to be ascertained, especially in asymptomatic patients with severe aortic valve stenosis (Fig. 1b).

Galectin-3

Galectin-3 is an emergent circulating biomarker associated with tissue remodelling, myocardial fibrosis and increased risk of cardiovascular events [77,78]. Two recent studies reported the prognostic value of galectin-3 following TAVR procedure [79,80]. In contrast, a recent prospective study conducted in patients with a wide range of aortic valve stenosis severity (e.g. mild-to-severe aortic valve stenosis) reported negative results [81]. Indeed, the galectin-3 level was neither associated with the hemodynamic severity of aortic valve stenosis nor functional status and did not provide prognostic information to predict the composite of new onset of symptoms, sudden death or congestive heart failure related to aortic valve stenosis in a subset of asymptomatic patients [81]. Therefore, raising concern on the prognostic value of galectin-3 during the natural history of aortic valve stenosis, the findings of the latter study need to be confirmed (Fig. 1b).

Multimarker approach

In addition to the evaluation of single biomarker, recent evidences suggest that a multiple biomarkers approach could be used to improve risk stratification in patients with aortic valve stenosis. Indeed, this approach including a wide selection of circulating biomarkers linked to several pathways of myocardial injury, stress, inflammation, fibrosis and neurohormonal activation provides a better view of the overall cardiac burden. Moreover, this approach could better trigger the need for intervention in patients with aortic valve stenosis compared to an unique biomarker approach. Accordingly, in a prospective cohort of 348 patients with severe aortic valve stenosis undergoing AVR, Lindman et al. [80] demonstrated the incremental value of increased number of elevated biomarkers beyond classical clinical risk score alone to predict excess mortality after AVR. However, this approach also need to be evaluated in larger studies.

Emerging circulating biomarkers in aortic valve stenosis

Circulating microRNAs

MicroRNAs are small, single-stranded, highly conserved noncoding RNAs of approximately 22 nucleotides that have a role in the regulation of the gene expression. Emerging studies are showing that patients with aortic valve stenosis have upregulation or downregulation of several microRNAs (such as miR-210, miR-21, miR-133, miR-22, miR-125, miR-486, miR-204, ...) compared with controls [82–85]. As a result of cardiac remodelling and injury, increased or reduced circulating levels of microRNAs can be detected. In the context of aortic valve stenosis, few microRNAs have been recently evaluated [83,86–88]. Compared with healthy controls, the circulating level of miR-378 is reduced in patients with aortic valve stenosis and lower level of miR-378 was independently associated with LV hypertrophy [88]. It has been shown that increased circulating level of miR-210 is closely linked to cellular hypoxia, thus, it could be a marker of repetitive ischemia and early myocardial damage [82]. To this regard, Rosjö et al. [82] reported that the level of miR-210 is significantly increased and associated with higher risk of mortality in patients with aortic valve stenosis. Other candidates such as miR-21 and miR-133a, which are involved in the regulation of collagen turnover, a key characteristic of myocardial fibrosis, were also reported as potential biomarkers with prognostic value in aortic valve stenosis [86,87]. However, the usefulness of microRNAs in clinical routine remains to be demonstrated and to date they are only promising targets for future research in patients with aortic valve stenosis (Fig. 1b).

Long noncoding RNAs

Research works on long noncoding RNAs (lncRNAs) in the context of aortic valve stenosis are still sparse. A recent study demonstrated that lncRNA H19 was increased in patients with aortic valve stenosis and that it was involved with the mineralization processes of the valve [89]. Future research studies are needed to better understand their role in aortic valve stenosis and confirm their potential as biomarkers (Fig. 1b).

Von Willebrand factor

Von Willebrand factor (VWF) is a large multimeric glycoprotein, which is produced as an ultra-large multimer by endothelium, megakaryocytes and subendothelial connective tissue [90]. VWF is cleaved by the proteinase ‘a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin-type motif, member 13 (or ADAMTS13),’ where its catalytic activity is shear stress-dependent [90]. It is likely that under high condition of shear stress such as aortic valve stenosis, increased cleavage of VWF leads to loss of ultra-large or high-molecular-weight VWF multimers, and thus, the diagnosis of von Willebrand disease [90]. Interestingly, in 31 consecutive patients with severe aortic valve stenosis, it has been demonstrated that the loss of ultra-large VWF multimers is closely correlated to aortic valve stenosis severity [90]. Van Belle et al. [91] recently reported a strong association between the loss of ultra-large VWF multimers and persistent aortic regurgitation, as well as higher mortality rate after TAVR procedure. These findings suggest that the ultra-large VWF multimer deficiency could represent a novel biomarker for risk stratification in patients with aortic valve disease. However, these findings need to be further tested in other population of patients with calcific aortic valve stenosis (Fig. 1b).

Clinical implication and future directions

Calcific aortic valve stenosis is an active, complex, multifaceted disease, which involves several genetic factors as well as multiple signalling pathways. Despite numerous recent findings, no pharmacotherapy has been proven effective to delay the progression of aortic valve stenosis. Therein, the identification of circulating biomarkers could represent a promising avenue for understanding the pathobiology of aortic valve stenosis and the elaboration of therapeutic solutions. Furthermore, there are now compelling evidences demonstrating that aortic valve stenosis is not simply a disease of the aortic valve, but also a disease of the LV. Therefore, the development of novel approach that includes the combination of multiple circulating biomarkers linked to both the pathobiological processes involved within the aortic valve (Fig. 1a) and LV (Fig. 1b) in aortic valve stenosis may have incremental value to traditional clinical tools. Current management of patients with aortic valve

stenosis is lacking objective circulating biomarkers in adjunction to the traditional clinical and echocardiographic examination, suggesting that further studies are required to prove the prognostic value of existing and emerging circulating biomarkers [2,92]. Indeed, although several circulating biomarkers discussed in the present review can be good indicators of the underlying pathophysiological mechanisms involved, they are not necessarily specific to aortic valve stenosis and thus should be integrated in patient evaluation with the standard parameters of aortic valve stenosis severity, left ventricular response and comorbidities. Moreover, for the vast majority of these circulating biomarkers, there are no 'optimal' cut point, which facilitate the decision-making in clinical practice. In addition, emerging evidences strongly support sex differences in the pathobiological processes of aortic valve stenosis, therefore, future researches aiming at assessing the usefulness of circulating biomarkers should also take into account the effect of sex in aortic valve stenosis.

Conclusion

Clear evidences for the use of circulating biomarkers in the clinical management of patients with aortic valve stenosis are lacking, except for BNP/NT-proBNP and probably high-sensitivity cardiac troponins. Most of the biomarkers presented are used in research and are still being investigated. Several circulating biomarkers hold promise for future use in clinical routine; however, further studies are needed to better frame their clinical relevance as well as to determine reliable cut-off values, taking into account, factors such as age and sex of the patients. The usefulness of combining multiple biomarkers to develop a global score that would reflect the disease activity at the level of the aortic valve or the impairment of the left ventricle needs to be ascertained. Finally, future studies assessing the association between the circulating biomarkers and the progression of aortic valve stenosis should include sufficient patients of both sexes, a wide range of disease severity (e.g. mild-to-severe aortic valve stenosis), and long follow-up to demonstrate the incremental value of circulating biomarkers in aortic valve stenosis.

Acknowledgements

None.

Financial support and sponsorship

P.P. holds the Canada Research Chair in Valvular Heart Disease and his research programme is funded by the Canadian Institutes of Health Research and the Foundation of the Québec Heart and

Lung Institute (grants # FDN-143225, MOP-126072, MOP-102737 and MOP- 114997). M.A.C. is a research scholar from Fonds de Recherche du Québec en Santé.

Conflicts of interest

There are no conflicts of interest.

References

1. Lindman BR, Clavel MA, Mathieu P, et al. Calcific aortic stenosis. *Nat Rev Dis Primers* 2016; 2:16006.
2. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63:e57–e185.
3. Côté N, Mahmut A, Bossé Y, et al. Inflammation is associated with the remodeling of calcific aortic valve disease. *Inflammation* 2013; 36:573–581.
4. Lee SH, Choi JH. Involvement of immune cell network in aortic valve stenosis: communication between valvular interstitial cells and immune cells. *Immune network* 2016; 16:26–32.
5. Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. *Cardiovascular Health Study. J Am Coll Cardiol* 1997; 29:630–634.
6. Chui MC, Newby DE, Panarelli M, et al. Association between calcific aortic stenosis and hypercholesterolemia: is there a need for a randomized controlled trial of cholesterol-lowering therapy? *Clin Cardiol* 2001; 24:52–55.
7. Teo KK, Corsi DJ, Tam JW, et al. Lipid lowering on progression of mild to moderate aortic stenosis: meta-analysis of the randomized placebo-controlled clinical trials on 2344 patients. *Can J Cardiol* 2011; 27:800–808.
8. Lamarche B, Lemieux I, Després JP. The small, dense LDL phenotype and the risk of coronary heart disease: epidemiology, patho-physiology and therapeutic aspects. *Diabetes Metab* 1999; 25:199–211.
9. Mathieu P, Bouchareb R, Boulanger MC. Innate and adaptive immunity in calcific aortic valve disease. *J Immunol Res* 2015; 2015:851945.
10. Tribble DL, Holl LG, Wood PD, Krauss RM. Variations in oxidative susceptibility among six low density lipoprotein subfractions of differing density and particle size. *Atherosclerosis* 1992; 93:189–199.
11. Mohty D, Pibarot P, Després JP, et al. Association between plasma LDL particle size, valvular accumulation of oxidized LDL, and inflammation in patients with aortic stenosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28:187–193.
12. Maziere C, Louvet L, Gomila C, et al. Oxidized low density lipoprotein decreases Rankl-induced differentiation of osteoclasts by inhibition of Rankl signaling. *J Cell Physiol* 2009; 221:572–578.
13. Derwall M, Malhotra R, Lai CS, et al. Inhibition of bone morphogenetic protein signaling reduces vascular calcification and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012; 32:613–622.
14. Demer L, Tintut Y. The roles of lipid oxidation products and receptor activator of nuclear factor-kappaB signaling in atherosclerotic calcification. *Circ Res* 2011; 108:1482–1493.
15. Côté C, Pibarot P, Després JP, et al. Association between circulating oxidised low-density lipoprotein and fibrocalcific remodelling of the aortic valve in aortic stenosis. *Heart* 2008; 94:1175–1180.
16. 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.

17. Otto CM, Kuusisto J, Reichenbach DD, et al. Characterization of the early lesion of 'degenerative' valvular aortic stenosis. Histological and immunohistochemical studies. *Circulation* 1994; 90:844–853.
18. Capoulade R, Chan KL, Yeang C, et al. Oxidized phospholipids, lipoprotein(a), and progression of calcific aortic valve stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66:1236–1246.
19. Thanassoulis G, Campbell CY, Owens DS, et al., CHARGE Extracoronary Calcium Working Group. Genetic associations with valvular calcification and aortic stenosis. *N Engl J Med* 2013; 368:503–512.
20. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Elevated lipoprotein(a) and risk of aortic valve stenosis in the general population. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63:470–477.
21. Arsenault BJ, Boekholdt SM, Dubé MP, et al. Lipoprotein(a) levels, genotype and incident aortic valve stenosis: A prospective Mendelian randomization study and replication in a case-control cohort. *Circ Cardiovasc Genet* 2014; 7:304–310.
22. Mahmut A, Boulanger MC, El Hussein D, et al. Elevated expression of Lp-PLA2 in calcific aortic valve disease: Implication for valve mineralization. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63:460–469.
23. Capoulade R, Mahmut A, Tastet L, et al. Impact of plasma Lp-PLA2 activity on the progression of aortic stenosis: the PROGRESSA study. *J Am Coll Cardiol Img* 2015; 8:26–33.
24. Bouchareb R, Mahmut A, Nsaibia MJ, et al. Autotaxin derived from lipoprotein(a) and valve interstitial cells promotes inflammation and mineralization of the aortic valve. *Circulation* 2015; 132:677–690.
25. Nsaibia MJ, Mahmut A, Boulanger MC, et al. Autotaxin interacts with lipoprotein (a) and oxidized phospholipids in predicting the risk of calcific aortic valve stenosis in patients with coronary artery disease. *J Intern Med* 2016; 280:509–517.
26. O'Brien KD, Shavelle DM, Caulfield MT, et al. Association of angiotensin-converting enzyme with low-density lipoprotein in aortic valvular lesions and in human plasma. *Circulation* 2002; 106:2224–2230.
27. Helske S, Lindstedt KA, Laine M, et al. Induction of local angiotensin II-producing systems in stenotic aortic valves. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44:1859–1866.
28. Edep ME, Shirani J, Wolf P, Brown DL. Matrix metalloproteinase expression in nonrheumatic aortic stenosis. *Cardiovasc Pathol* 2000; 9:281–286.
29. Nagase H, Woessner JF Jr. Matrix metalloproteinases. *J Biol Chem* 1999; 274:21491–21494.
30. Fondard O, Detaint D, Iung B, et al. Extracellular matrix remodelling in human aortic valve disease: the role of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors. *Eur Heart J* 2005; 26:1333–1341.
31. Satta J, Oiva J, Salo T, et al. Evidence for an altered balance between matrix metalloproteinase-9 and its inhibitors in calcific aortic stenosis. *Ann Thorac Surg* 2003; 76:681–688.
32. Kaden JJ, Vocke DC, Fischer CS, et al. Expression and activity of matrix metalloproteinase-2 in calcific aortic stenosis. *Z Kardiol* 2004; 93:124–130.
33. Liu PY, Tsai WC, Lin CC, et al. Invasive measurements of pulse wave velocity correlate with the degree of aortic valve calcification and severity associated with matrix metalloproteinases in elderly patients with aortic valve stenosis. *Clin Sci (Lond)* 2004; 107:415–422.

34. Capoulade R, Côté N, Mathieu P, et al. Circulating levels of matrix gla protein and progression of aortic stenosis: a substudy of the aortic stenosis progression observation: measuring effects of rosuvastatin (ASTRONOMER) trial. *Can J Cardiol* 2014; 30:1088–1095.
35. Cranenburg EC, Koos R, Schurgers LJ, et al. Characterisation and potential diagnostic value of circulating matrix Gla protein (MGP) species. *Thromb Haemost* 2010; 104:811–822.
36. Ueland T, Gullestad L, Dahl CP, et al. Undercarboxylated matrix Gla protein is associated with indices of heart failure and mortality in symptomatic aortic stenosis. *J Intern Med* 2010; 268:483–492.
37. Schafer C, Heiss A, Schwarz A, et al. The serum protein alpha 2-Heremans-Schmid glycoprotein/fetuin-A is a systemically acting inhibitor of ectopic calcification. *J Clin Invest* 2003; 112:357–366.
38. Burke AP, Kolodgie FD, Virmani R. Fetuin-A, valve calcification, and diabetes: what do we understand? *Circulation* 2007; 115:2464–2467.
39. Ix JH, Chertow GM, Shlipak MG, et al. Association of fetuin-A with mitral annular calcification and aortic stenosis among persons with coronary heart disease: data from the Heart and Soul Study. *Circulation* 2007; 115: 2533–2539.
40. Kaden JJ, Reinohl JO, Blesch B, et al. Systemic and local levels of fetuin-A in calcific aortic valve stenosis. *Int J Mol Med* 2007; 20:193–197.
41. Koos R, Brandenburg V, Mahnken AH, et al. Association of fetuin-A levels with the progression of aortic valve calcification in nondialyzed patients. *Eur Heart J* 2009; 30:2054–2061.
42. Grau JB, Poggio P, Sainger R, et al. Analysis of osteopontin levels for the identification of asymptomatic patients with calcific aortic valve disease. *Ann Thorac Surg* 2012; 93:79–86.
43. O'Brien KD, Kuusisto J, Reichenbach DD, et al. Osteopontin is expressed in human aortic valvular lesions. *Circulation* 1995; 92:2163–2168.
44. Mohler ER 3rd, Adam LP, McClelland P, et al. Detection of osteopontin in calcified human aortic valves. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17:547–552.
45. Yu PJ, Skolnick A, Ferrari G, et al. Correlation between plasma osteopontin levels and aortic valve calcification: potential insights into the pathogenesis of aortic valve calcification and stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 138:196–199.
46. Sainger R, Grau JB, Poggio P, et al. Dephosphorylation of circulating human osteopontin correlates with severe valvular calcification in patients with calcific aortic valve disease. *Biomarkers* 2012; 17:111–118.
47. Dweck MR, Jones C, Joshi NV, et al. Assessment of valvular calcification and inflammation by positron emission tomography in patients with aortic stenosis. *Circulation* 2012; 125:76–86.
48. Marincheva-Savcheva G, Subramanian S, Qadir S, et al. Imaging of the aortic valve using fluorodeoxyglucose positron emission tomography increased valvular fluorodeoxyglucose uptake in aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57:2507–2515.
49. Carabello BA. Introduction to aortic stenosis. *Circ Res* 2013; 113:179–185.
50. Dweck MR, Boon NA, Newby DE. Calcific aortic stenosis: a disease of the valve and the myocardium. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60:1854–1863.
51. Weidemann F, Herrmann S, Stork S, et al. Impact of myocardial fibrosis in patients with symptomatic severe aortic stenosis. *Circulation* 2009; 120:577–584.

52. Azevedo CF, Nigri M, Higuchi ML, et al. Prognostic significance of myocardial fibrosis quantification by histopathology and magnetic resonance imaging in patients with severe aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56:278–287.
53. Dweck MR, Joshi S, Murigu T, et al. Midwall fibrosis is an independent predictor of mortality in patients with aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58:1271–1279.
54. Chin CW, Messika-Zeitoun D, Shah AS, et al. A clinical risk score of myocardial fibrosis predicts adverse outcomes in aortic stenosis. *Eur Heart J* 2016; 37:713–723.
55. Chin CW, Everett RJ, Kwiecinski J, et al. Myocardial fibrosis and cardiac decompensation in aortic stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2016; 10: 1320–1333.
56. Bergler-Klein J, Gyongyosi M, Maurer G. The role of biomarkers in valvular heart disease: focus on natriuretic peptides. *Can J Cardiol* 2014; 30:1027–1034.
57. Di Angelantonio E, Chowdhury R, Sarwar N, et al. B-type natriuretic peptides and cardiovascular risk: systematic review and meta-analysis of 40 prospective studies. *Circulation* 2009; 120:2177–2187.
58. Pu DR, Chiong JR, Zhou QC. Clinical applications of N-terminal pro B-type natriuretic peptide in heart failure and other cardiovascular diseases. *Heart Fail Rev* 2010; 15:293–304.
59. Zile MR, Claggett BL, Prescott MF, et al. Prognostic implications of changes in N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68:2425–2436.
60. Bergler-Klein J, Klaar U, Heger M, et al. Natriuretic peptides predict symptom-free survival and postoperative outcome in severe aortic stenosis. *Circulation* 2004; 109:2302–2308.
61. Weber M, Hausen M, Arnold R, et al. Prognostic value of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide for conservatively and surgically treated patients with aortic valve stenosis. *Heart* 2006; 92:1639–1644.
62. Capoulade R, Magne J, Dulgheru R, et al. Prognostic value of plasma B-type natriuretic peptide levels after exercise in patients with severe asymptomatic aortic stenosis. *Heart* 2014; 100:1606–1612.
63. Clavel MA, Malouf J, Michelena HI, et al. B-type natriuretic peptide clinical activation in aortic stenosis: impact on long-term survival. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63:2016–2025.
64. Henri C, Dulgheru R, Magne J, et al. Impact of serial B-type natriuretic peptide changes for predicting outcome in asymptomatic patients with aortic stenosis. *Can J Cardiol* 2016; 32:183–189.
65. Bergler-Klein J, Mundigler G, Pibarot P, et al. B-type natriuretic peptide in low-flow, low-gradient aortic stenosis: relationship to hemodynamics and clinical outcome. *Circulation* 2007; 115:2848–2855.
66. Gomes AV, Potter JD, Szczesna-Cordary D. The role of troponins in muscle contraction. *IUBMB Life* 2002; 54:323–333.
67. Mahajan VS, Jarolim P. How to interpret elevated cardiac troponin levels. *Circulation* 2011; 124:2350–2354.
68. Rosjo H, Andreassen J, Edvardsen T, Omland T. Prognostic usefulness of circulating high-sensitivity troponin T in aortic stenosis and relation to echocardiographic indexes of cardiac function and anatomy. *Am J Cardiol* 2011; 108:88–91.
69. Chin CW, Shah AS, McAllister DA, et al. High-sensitivity troponin I concentrations are a marker of an advanced hypertrophic response and adverse outcomes in patients with aortic stenosis. *Eur Heart J* 2014; 35:2312–2321.

70. Dahou A, Clavel MA, Capoulade R, et al. B-type natriuretic peptide and high-sensitivity cardiac troponin for risk stratification in low-flow, low-gradient aortic stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2017. [Epub ahead of print]
71. Villacorta H, Maisel A. Soluble ST2 testing: a promising biomarker in the management of heart failure. *Arq Bras Cardiol* 2016; 106:145–152.
72. Broch K, Ueland T, Nymo SH, et al. Soluble ST2 is associated with adverse outcome in patients with heart failure of ischaemic aetiology. *Eur J Heart Fail* 2012; 14:268–277.
73. Bayes-Genis A, de Antonio M, Vila J, et al. Head-to-head comparison of 2 myocardial fibrosis biomarkers for long-term heart failure risk stratification: ST2 versus Galectin-3. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63:158–166.
74. Lancellotti P, Dulgheru R, Magne J, et al. Elevated plasma soluble ST2 Is associated with heart failure symptoms and outcome in aortic stenosis. *PLoS One* 2015; 10:e0138940.
75. Wollert KC, Kempf T. Growth differentiation factor 15 in heart failure: an update. *Curr Heart Fail Rep* 2012; 9:337–345.
76. Krau NC, Lunstedt NS, Freitag-Wolf S, et al. Elevated growth differentiation factor 15 levels predict outcome in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Eur J Heart Fail* 2015; 17:945–955.
77. Filipe MD, Meijers WC, Rogier van der Velde A, de Boer RA. Galectin-3 and heart failure: prognosis, prediction & clinical utility. *Clin Chim Acta* 2015; 443:48–56.
78. Chen A, Hou W, Zhang Y, et al. Prognostic value of serum galectin-3 in patients with heart failure: a meta-analysis. *Int J Cardiol* 2015; 182:168–170.
79. Baldenhofer G, Zhang K, Spethmann S, et al. Galectin-3 predicts short- and long-term outcome in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation (TAVI). *Int J Cardiol* 2014; 177:912–917.
80. Lindman BR, Breyley JG, Schilling JD, et al. Prognostic utility of novel biomarkers of cardiovascular stress in patients with aortic stenosis undergoing valve replacement. *Heart* 2015; 101:1382–1388.
81. Arangalage D, Nguyen V, Robert T, et al. Determinants and prognostic value of Galectin-3 in patients with aortic valve stenosis. *Heart* 2016; 102: 862–868.
82. Rosjo H, Dahl MB, Bye A, et al. Prognostic value of circulating microRNA-210 levels in patients with moderate to severe aortic stenosis. *PLoS One* 2014; 9:e91812.
83. Coffey S, Williams MJ, Phillips LV, Jones GT. Circulating microRNA profiling needs further refinement before clinical use in patients with aortic stenosis. *J Am Heart Assoc* 2015; 4:e002150.
84. Oury C, Servais L, Bouznad N, et al. MicroRNAs in valvular heart diseases: potential role as markers and actors of valvular and cardiac remodeling. *Int J Mol Sci* 2016; 17:; pii: E1120.
85. Song R, Fullerton DA, Ao L, et al. Altered microRNA expression is responsible for the pro-osteogenic phenotype of interstitial cells in calcified human aortic valves. *J Am Heart Assoc* 2017; 6:; pii: e005364.
86. Villar AV, Garcia R, Merino D, et al. Myocardial and circulating levels of microRNA-21 reflect left ventricular fibrosis in aortic stenosis patients. *Int J Cardiol* 2013; 167:2875–2881.
87. Garcia R, Villar AV, Cobo M, et al. Circulating levels of miR-133a predict the regression potential of left ventricular hypertrophy after valve replacement surgery in patients with aortic stenosis. *J Am Heart Assoc* 2013; 2:e000211.

88. Chen Z, Li C, Xu Y, et al. Circulating level of miR-378 predicts left ventricular hypertrophy in patients with aortic stenosis. *PLoS One* 2014; 9:e105702.
89. Hadji F, Boulanger MC, Guay SP, et al. Altered DNA methylation of long noncoding RNA H19 in calcific aortic valve disease promotes mineralization by silencing NOTCH1. *Circulation* 2016; 134:1848–1862.
90. Tamura T, Horiuchi H, Imai M, et al. Unexpectedly high prevalence of acquired von Willebrand syndrome in patients with severe aortic stenosis as evaluated with a novel large multimer index. *J Atheroscler Thromb* 2015; 22: 1115–1123.
91. Van Belle E, Rauch A, Vincent F, et al. Von Willebrand factor multimers during transcatheter aortic-valve replacement. *N Engl J Med* 2016; 375:335–344.
92. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al. 2017ESC/EACTS guidelines for the management of valvular heart disease: The Task Force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2017; 38:2739–2791.