

Table des matières

Résumé.....	III
Abstract	IV
Table des matières.....	V
Liste des tables	IX
Liste des figures	X
Liste des abréviations et des sigles.....	XII
Remerciements.....	XIV
Avant-propos.....	XVI
Introduction	1
1 La valve aortique.....	3
1.1 Généralités : le cœur, les cavités et les valves cardiaques.....	3
1.2 La valve aortique : anatomie et structure	5
2 La bicuspidie valvulaire aortique	8
2.1 Diagnostic et pronostic.....	9
2.2 Physiopathologie	10
2.3 Classification et prévalence des sous-types de bicuspidie valvulaire aortique	11
2.4 Composante génétique de la bicuspidie aortique	13
2.4.1 NOTCH1	14
2.4.2 GATA5.....	14
2.4.3 eNOS.....	15
2.5 Complications valvulaires	15
2.5.1 La sténose aortique.....	15
2.5.2 L'insuffisance aortique.....	16
2.5.3 L'endocardite bactérienne	17
2.6 Complications vasculaires.....	17
2.6.1 Dilatation de l'aorte.....	18
2.6.2 Dissection aortique.....	20
2.6.3 Coarctation aortique	20
2.7 Impact du sous-type de bicuspidie valvulaire aortique	21
2.8 Autres anomalies/syndromes fréquemment associés à la bicuspidie valvulaire aortique ..	22

3	La sténose aortique.....	23
3.1	Étiologies et épidémiologie.....	23
3.2	Physiopathologie : brève description de la physiopathologie du développement et de la progression de la maladie.....	24
3.2.1	Rôle des lipides	25
3.2.2	Rôle de l'inflammation.....	26
3.2.3	Rôle de la fibrose.....	26
3.2.4	Rôle de la calcification valvulaire.....	27
3.2.5	Similitudes et différences dans le développement et la progression de la sténose aortique : valve tricuspide versus valve bicuspidie	27
3.3	Facteurs de risque : développement et progression de la sténose aortique	28
3.4	Impact de la sténose aortique sur le ventricule gauche : surcharge de pression et remodelage ventriculaire	29
3.5	Diagnostic, symptômes et traitements.....	30
3.5.1	Diagnostic et symptômes	30
3.5.2	Traitement de la sténose aortique.....	31
3.5.3	Spécificités liées à la bicuspidie valvulaire aortique : indications et interventions chirurgicales sur la valve aortique et sur l'aorte.....	34
4	Principales techniques et modalités d'imagerie pour évaluer la structure et la fonction de la valve aortique.....	37
4.1	Cathétérisme cardiaque	37
4.2	L'échocardiographie Doppler.....	38
4.2.1	Caractéristiques échocardiographiques d'une valve aortique bicuspidie	39
4.2.2	Évaluation de la sténose aortique	41
4.2.3	Évaluation de la calcification valvulaire aortique	44
4.2.4	Limites et inconvénients de l'échocardiographie Doppler	45
4.3	La tomodensitométrie.....	46
4.3.1	Mesure de la calcification valvulaire aortique	47
4.3.2	Seuils de calcification déterminant une sténose aortique sévère.....	48
4.3.3	Mesure de l'aire valvulaire aortique.....	48
4.3.4	Limites et inconvénients.....	49
4.4	L'imagerie par résonance magnétique	49
4.4.1	Utilité et applications de l'imagerie par résonance magnétique.....	50

4.4.2	Limites et inconvénients.....	50
4.5	Spécificité et sensibilité des différentes modalités d'imagerie pour la détection de la bicuspidie valvulaire aortique	51
5	Problématiques liées à l'évaluation de la sévérité de la sténose aortique	53
5.1	Discordance des critères hémodynamiques à l'échocardiographie Doppler	53
5.2	Facteurs modulant la relation entre la calcification valvulaire aortique et la sévérité hémodynamique de la SA	55
5.2.1	Impact du sexe.....	55
5.2.2	Impact de la localisation du calcium	56
6	Article inséré	58
6.1	Résumé.....	59
6.2	Abstract	60
6.3	Key messages	61
6.4	Introduction	62
6.5	Methods.....	63
6.5.1	Patient population.....	63
6.5.2	Clinical data.....	63
6.5.3	Doppler echocardiography data.....	63
6.5.4	Multidetector Computed Tomography (MDCT) data	64
6.5.5	Statistical analysis	64
6.6	Results	65
6.6.1	Characteristics of the study population	65
6.6.2	Relationship between valve calcification and haemodynamic severity	67
6.6.3	Determinants of AS haemodynamic severity	72
6.7	Discussion	75
6.7.1	Effect of valve anatomy and age on the relationship between haemodynamic and anatomic severity	75
6.7.2	Clinical implications	77
6.7.3	Limitations	77
6.8	Conclusion.....	78
6.9	Acknowledgements	78
6.10	Contributors.....	78
6.11	Funding	78

6.12	Competing interests.....	79
6.13	Patient consent.....	79
6.14	Ethics approval.....	79
	Discussion	80
	Conclusion.....	84
	Bibliographie.....	85

Liste des tables

Chapitre 2 :

Table 2-1 Classification et prévalence des différents sous-types de bicuspidie selon <i>Sievers & Schmidtke</i>	12
---	----

Chapitre 3 :

Table 3-1 Résumé des recommandations pour le traitement de la sténose aortique selon les guides de pratique de l' <i>European Society of Cardiology</i> et de l' <i>American Heart Association/American College of Cardiology</i>	33
---	----

Chapitre 4 :

Table 4-1 Seuils déterminant le grade de sévérité de la sténose aortique pour chacun des critères de sévérité hémodynamique	44
Table 4-2 Seuils de calcification valvulaire aortique déterminant une SA sévère	48
Table 4-3 Comparaison de la spécificité et de la sensibilité de l'échocardiographie Doppler, de la tomodensitométrie et de l'imagerie par résonance magnétique pour la détection d'une bicuspidie valvulaire aortique.....	52

Chapitre 6 :

Table 6-1 Characteristics of the study population according to the aortic valve anatomy.....	66
Table 6-2 Univariable and multivariable regression analyses of the predictors of mean transvalvular gradient	73

Liste des figures

Chapitre 1 :

Figure 1-1 Coupe schématique de la paroi cardiaque et de ses différentes couches.....	3
Figure 1-2 Coupe schématique du cœur et présentation des quatre valves cardiaques	4
Figure 1-3 Schéma de la racine aortique et de ses différentes composantes.....	5
Figure 1-4 Coupes basales schématique et anatomique du cœur montrant la valve aortique et la position des feuillets aortiques.....	6
Figure 1-5 Coupes schématique et histologique des différentes couches de la valve aortique	7

Chapitre 2 :

Figure 2-1 Schéma d'une valve aortique normale tricuspide et d'une valve aortique bicuspidie.....	8
Figure 2-2 Courbes comparant la survie de patients asymptomatiques atteints de bicuspidie valvulaire aortique (ligne pleine) à celle attendue chez une population contrôle appariée pour l'âge et le sexe (ligne pointillée)	10
Figure 2-3 Schéma d'une valve aortique normale (à gauche) et d'une valve aortique avec insuffisance aortique (à droite)	16
Figure 2-4 Endocardite bactérienne sur une valve aortique bicuspidie	17
Figure 2-5 Dilatation de l'aorte	19
Figure 2-6 Classification des dissections aortiques	20
Figure 2-7 Coarctation de l'aorte au niveau de l'arc aortique.....	21

Chapitre 3 :

Figure 3-1 Vue anatomique d'une valve aortique normale (à gauche) et d'une valve aortique présentant une sténose aortique (à droite).....	23
Figure 3-2 Les principales étiologies de la sténose aortique.....	24
Figure 3-3 Schéma résumant les principaux processus impliqués dans le développement de la sténose aortique.....	25
Figure 3-4 Schémas illustrant les contraintes de cisaillement dans des modèles de valve aortique tricuspide (TAV) et bicuspidie (BAV10).....	28
Figure 3-5 Motifs des différents types de remodelage ventriculaire.....	29
Figure 3-6 Indications de remplacement valvulaire aortique pour cause de sténose aortique selon les guides de pratique de l' <i>American Heart Association/American College of Cardiology</i>	34

Chapitre 4 :

Figure 4-1 Exemples de fenêtres d'acquisition des images à l'échocardiographie Doppler	39
Figure 4-2 Images d'échocardiographie Doppler montrant une valve aortique bicuspidie	40
Figure 4-3 Valves aortiques sténosées en vue parasternale court-axe	41
Figure 4-4 Mesure de la vélocité transvalvulaire maximale, du gradient de pression transvalvulaire moyen et de l'aire valvulaire aortique pour évaluer la sévérité de la sténose aortique	42
Figure 4-5 Schémas des différents degrés de calcification de la valve aortique	45
Figure 4-6 Mesure de la calcification valvulaire aortique par tomographie assistée par ordinateur.....	47

Figure 4-7 Mesure de la calcification valvulaire aortique par tomodensitométrie et indexation par la surface de l'anneau aortique mesurée par échocardiographie Doppler	48
---	----

Chapitre 6 :

Figure 6-1 Correlation between the mean transvalvular gradient (MG) and the aortic valve calcification density in the whole cohort (AVCd) [n=200].....	67
Figure 6-2 Correlation between the mean transvalvular gradient (MG) and the aortic valve calcification density (AVCd) in the tricuspid aortic valve subgroup (n=161).....	68
Figure 6-3 Correlation between the mean transvalvular gradient (MG) and the aortic valve calcification density (AVCd) in the bicuspid aortic valve subgroup (n=39)	68
Figure 6-4 Correlation between the mean transvalvular gradient (MG) and the aortic valve calcification density (AVCd) in the tricuspid aortic valve subgroup <72 years old (n=77)	69
Figure 6-5 Typical tricuspid aortic valve imaging.....	69
Figure 6-6 Correlation between the mean transvalvular gradient (MG) and the aortic valve calcification density (AVCd) in the tricuspid aortic valve subgroup ≥ 72 years old (n=84)	70
Figure 6-7 Correlation between the mean transvalvular gradient (MG) and the aortic valve calcification density (AVCd) in the bicuspid aortic valve subgroup <51 years old (n=18)	70
Figure 6-8 Typical bicuspid aortic valve imaging in the subgroup of patients <51 years old.....	71
Figure 6-9 Correlation between the mean transvalvular gradient (MG) and the aortic valve calcification density (AVCd) in the bicuspid aortic valve subgroup ≥ 51 years old.....	71
Figure 6-10 Typical bicuspid aortic valve imaging in the subgroup of patients ≥ 51 years old.....	72

Rapport-Geriatrics.com

Liste des abréviations et des sigles

ΔP : gradient de pression transvalvulaire

ΔP_{\max} : gradient de pression transvalvulaire maximal

ΔP_{moy} : gradient de pression transvalvulaire moyen

ACC : *American College of Cardiology* (= collège américain de cardiologie)

AHA : *American Heart Association* (= association américaine du cœur)

AS : *Aortic stenosis* (= SA, sténose aortique)

AU : *Arbitrary Units* (= UA, unités arbitraires)

AVA : aire valvulaire aortique

AVAi : aire valvulaire aortique indexée par la surface corporelle

AVC : *Aortic Valve Calcification* (= CVA, calcification valvulaire aortique)

AVCd : *Aortic Valve Calcification density* (= CVAd, densité de calcification valvulaire aortique)

BAV : *Bicuspid Aortic Valve* (= BVA, bicuspidie valvulaire aortique)

BVA : bicuspidie valvulaire aortique

CCVG : chambre de chasse du ventricule gauche

CVA : calcification valvulaire aortique

CVAd : densité de calcification valvulaire aortique

ESC : *European society of Cardiology* (= société européenne de cardiologie)

FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche

IA : insuffisance aortique

LDL : *Low-Density Lipoprotein* (= lipoprotéine de basse densité)

Lp(a) : lipoprotéine (a)

LVEF : *Left ventricular ejection fraction* (= FEVG, fraction d'éjection du ventricule gauche)

MDCT: *Multidetector Computed Tomography* (= tomodensitométrie)

MG : *Mean transvalvular gradient* (= ΔP_{moy} , gradient de pression transvalvulaire moyen)

MMPs : *Matrix metalloproteinases* (= métalloprotéinases matricielles)

RVA : remplacement valvulaire aortique

SA : sténose aortique

TAV : *Tricuspid Aortic Valve* (= TVA, valve aortique tricuspide)

TIMPs : *Tissue inhibitors of metalloproteinases* (= inhibiteurs tissulaires de métalloprotéinases)

TVA : valve aortique tricuspide

UA : unités arbitraires

V_{\max} : vitesse transvalvulaire maximale

VG : ventricule gauche

*À ma famille et à mes amis !
Merci pour vos encouragements perpétuels !*

Remerciements

Durant ces deux années de maîtrise, de nombreuses personnes m'ont apporté leur aide et ont participé de près ou de loin à mon intégration dans l'équipe, à mon développement personnel aussi bien sur le plan scientifique que sur le plan humain et à l'avancée de mon projet. J'aimerais donc consacrer quelques mots à ces personnes et profiter de cette occasion pour les remercier.

J'aimerais tout d'abord remercier mon directeur de recherche, Docteur **Philippe Pibarot**. Merci de m'avoir accueilli dans votre laboratoire déjà en tant que stagiaire, et maintenant à titre d'étudiante à la maîtrise. En plus de vos qualités de chercheur et de votre rigueur au travail, ce sont aussi vos qualités humaines qui ont été déterminantes dans mon choix de poursuivre mes études à la maîtrise. Votre gentillesse, votre patience, votre bienveillance, l'ambiance et les liens que vous réussissez à maintenir entre les différents membres du laboratoire font que c'est un environnement propice aux études et au travail. Vous avez su vous montrer présent et disponible en tant que directeur de recherche malgré votre emploi du temps chargé et vos nombreux déplacements, et je vous en remercie.

Dans cette même lancée, je tiens à remercier ma codirectrice de recherche, Docteure **Marie-Annick Clavel**. Merci d'être toujours aussi présente pour guider et conseiller les étudiants, merci de mettre une bonne ambiance dans les laboratoires Pibarot-Clavel, merci pour les discussions scientifiques dans les couloirs et dans les clubs de lecture et merci pour les nombreux repas que nous partageons à midi, surtout avec notre fameuse mousse aux framboises du mardi !

Philippe et **Marie-Annick**, vous m'impressionnez tous les deux et c'est un vrai plaisir de travailler avec vous. Vous êtes vraiment un duo hors pair et complémentaire en recherche. C'est un honneur et un privilège de vous côtoyer quotidiennement.

J'aimerais également remercier Docteur **Romain Capoulade**. Merci de m'avoir accueilli dès mon arrivée au laboratoire, de m'avoir initiée à la recherche clinique et de m'avoir guidée tout au long de mes stages ! Merci pour ton temps et ta patience durant ta dernière année de doctorat et merci d'avoir partagé ton expérience. Merci aussi à **Jocelyn Beauchemin** pour tous ses enseignements en échocardiographie ! C'est toujours un plaisir de descendre voir des échocardiographies en B13 avec toi !

Je tiens aussi à remercier tous les étudiants et tous les moniteurs cliniques que j'ai côtoyés, qu'ils soient encore présents ou qu'ils soient partis découvrir d'autres horizons ! Merci à **Lionel**,

Catherine, Aziz, Oumhani, Anne-Sophie, Louis, Carmen, et Marine, pour les moments de science, mais également d'entraide et de fou rire que nous partageons au laboratoire.

Je tiens également à remercier tous les professionnels de recherche, **Martine Fleury, Martine Parent, Yvette Parent, Mireille Goupil, Isabelle Fortin et Rémi Bédard** ainsi que toutes les infirmières **Martine Poulin, Caroline Dionne et Madeleine Dumont** pour leur aide précieuse au quotidien. Un gros merci également à **Nancy Côté** pour les multiples relectures de mes travaux et pour ses conseils.

Vous contribuez tous chacun à votre manière à faire avancer le laboratoire. J'ai appris et j'en apprend encore tous les jours grâce à vous tous ! Un merci particulier aussi aux patients qui se portent volontaires dans nos projets de recherche et qui font que des projets comme le mien peuvent aboutir.

Enfin, je veux remercier ma famille, surtout mes parents qui malgré la distance restent présents, me soutiennent et me font confiance dans tout ce que j'entreprends. Merci de m'avoir montré la voie de l'indépendance et de l'autonomie et de me laisser la liberté de choisir. Merci aussi à ma sœur **Mélissa** et à mon frère **Andy** pour les nombreuses conversations divertissantes que nous avons et que nous aurons encore.

Avant-propos

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

Les résultats obtenus dans le cadre de ce projet de recherche ont fait l'objet d'un article scientifique intitulé « Effect of Age and Aortic Valve Anatomy on the Relationship between Aortic Valve Calcification and Haemodynamic Parameters of Aortic Stenosis Severity » qui a été accepté pour publication dans le journal *Heart*.

L'auteur du mémoire est le principal auteur de l'article. Son rôle a été de recruter des patients, de faire l'analyse de la base de données, d'interpréter les résultats et de rédiger l'article scientifique.

Les coauteurs du manuscrit sont : Lionel Tastet, Romain Capoulade, Éric Larose, Élisabeth Bédard, Marie Arsenaault, Philippe Chetaille, Jean G. Dumesnil, Patrick Mathieu, Marie-Annick Clavel et Philippe Pibarot.

Lionel Tastet a participé au recrutement des patients. Docteur Romain Capoulade a participé au recrutement des patients et a monté la base de données. Docteur Éric Larose s'est occupé de la mesure de la calcification valvulaire aortique. Docteure Élisabeth Bédard et Docteure Marie Arsenaault ont relu toutes les échocardiographies Doppler des patients. Docteur Philippe Chetaille a relu le manuscrit. Jean G. Dumesnil a participé à la conception de l'étude PROGRESSA et a relu le manuscrit. Docteur Patrick Mathieu a relu le manuscrit. Docteure Marie-Annick Clavel a aidé dans l'interprétation des résultats, a donné son expertise sur la mesure de la calcification valvulaire aortique et a relu le manuscrit. Docteur Philippe Pibarot est l'investigateur principal de l'étude PROGRESSA et le superviseur du projet présenté dans ce mémoire.

Introduction

La sténose aortique (SA) est une valvulopathie caractérisée par un rétrécissement de l'ouverture de la valve aortique. Elle constitue la première maladie valvulaire et la troisième maladie cardiovasculaire la plus répandue dans les pays développés, après la maladie coronarienne et l'hypertension artérielle systémique (1). Dans les pays développés, elle touche surtout les personnes âgées de plus de 65 ans et sa prévalence augmente avec l'âge (2, 3). Sa principale étiologie est la maladie calcifiante ou dite « dégénérative » qui se caractérise par une rigidification, un remodelage et une calcification progressive de la valve, menant à la restriction de son ouverture (2). La bicuspidie valvulaire aortique (BVA) est l'anomalie congénitale cardiovasculaire la plus fréquente, avec 1-2 % de la population qui en est atteinte (4-6). Les individus atteints de BVA présentent une valve aortique composée de deux feuillets au lieu de trois (valve aortique tricuspide [TVA]) et ont un risque plus élevé de développer des complications au cours de leur vie. La SA est la complication la plus fréquemment associée à la BVA et la BVA constitue la deuxième cause la plus répandue de SA (4). À ce jour, aucun traitement pharmacologique ne permet de ralentir ou d'arrêter la progression de la maladie. Le seul traitement disponible est le remplacement valvulaire aortique (RVA) qui, selon les guides de pratique nord-américains de l'*American Heart Association (AHA)* et de l'*American College of Cardiology (ACC)*, représente une recommandation de classe I chez les patients atteints d'une SA sévère symptomatique (7). Une évaluation précise et fiable de la sévérité de la SA est alors primordiale puisque de cette évaluation peut découler une indication de RVA. Une SA sévère symptomatique non traitée représente un très mauvais pronostic pour le patient puisque le taux de mortalité à 2 ans est de 50 % (8, 9). L'échocardiographie Doppler est la méthode de référence pour évaluer la sévérité de la SA. Elle permet d'évaluer la sévérité hémodynamique selon quatre paramètres principaux : la vitesse transvalvulaire maximale (V_{max}), le gradient de pression transvalvulaire moyen (ΔP_{moy}), l'aire valvulaire aortique (AVA) et l'AVA indexée par la surface corporelle (AVA_i) (10). Chacun de ces paramètres hémodynamiques présente des valeurs seuils permettant de déterminer le degré de sévérité de la SA, soit une SA légère, modérée ou sévère. Cependant, chez certains patients ces paramètres peuvent présenter des discordances entre eux : l'un peut suggérer une SA modérée alors qu'un autre peut suggérer une SA sévère (11). Dans ces cas-là, il est important de pouvoir confirmer la sévérité de la SA par une autre modalité d'imagerie. La tomодensitométrie est une technique d'imagerie permettant de mesurer la calcification valvulaire aortique (CVA). Étant donné que la SA calcifiante se caractérise par une calcification progressive de la valve aortique, la mesure de la CVA permet d'avoir une indication sur la sévérité anatomique de la sténose, c'est-à-dire de l'atteinte au niveau structurel de la valve. La

tomodensitométrie peut donc s'avérer utile, notamment chez les patients discordants à l'échocardiographie. Elle pourrait servir à corroborer la sévérité hémodynamique de la SA, d'autant plus que des valeurs seuils définissant une SA sévère ont été récemment établies et validées à la tomodensitométrie. Dans le passé, de nombreuses études ont démontré une bonne association entre la sévérité hémodynamique déterminée par échocardiographie Doppler et la CVA déterminée par tomodensitométrie (12-15). Néanmoins, ces études n'ont que peu étudié l'impact potentiel du phénotype valvulaire et celui de l'âge sur cette relation. En effet, le phénotype valvulaire aortique (BVA ou TVA) pourrait influencer différemment cette relation. En outre, l'âge pourrait également être un facteur important à considérer puisqu'il joue un rôle majeur dans le développement de la SA. À cet égard, les patients avec une BVA sont plus susceptibles de développer une SA, et ce, plus précocement dans leur vie, alors que ceux avec une TVA ont un risque croissant de développer la SA avec l'âge. Ainsi, l'hypothèse émise est que le phénotype de la valve aortique et l'âge influencent la relation entre la sévérité hémodynamique et la calcification valvulaire aortique de la SA. La corrélation entre la CVA évaluée par tomodensitométrie et les paramètres mesurés par échocardiographie Doppler pourrait être plus faible chez les patients avec BVA que chez les patients avec TVA, du fait que ceux avec BVA auraient relativement plus de fibrose valvulaire et moins de calcification. De même, la relation pourrait être différemment modulée en fonction de l'âge. L'objectif de ce mémoire sera donc de faire l'étude de la relation entre la sévérité hémodynamique et la CVA en rapport avec le phénotype de la valve aortique (BVA versus TVA) et l'âge.

1 La valve aortique

1.1 Généralités : le cœur, les cavités et les valves cardiaques

Le cœur, souvent appelé familièrement « pompe sanguine », est un organe creux situé dans la région du médiastin de la cage thoracique. Il s'agit d'un organe vital dont le rôle principal est d'assurer la circulation sanguine dans l'organisme. Il est principalement composé de tissu musculaire qui lui permet d'assurer sa fonction contractile et ainsi son rôle de « pompe sanguine » ; mais également de tissu fibreux qui a un rôle de soutien et qui sert de « squelette », notamment aux structures valvulaires.

La paroi du cœur se compose de trois tuniques (Figure 1-1) : l'épicarde, le myocarde et l'endocarde. L'épicarde, également appelé péricarde viscéral (feuillet viscéral de la séreuse péricardique), est la couche la plus externe et est constitué d'un mésothélium. Le myocarde, situé entre l'épicarde et l'endocarde, est principalement composé de cellules musculaires. Il constitue la couche qui assure la fonction contractile du cœur. Enfin, l'endocarde, qui tapisse l'intérieur des cavités cardiaques, est la couche la plus interne du cœur et est essentiellement constitué de cellules endothéliales. Par ailleurs, le cœur est recouvert d'un « sac » fibreux inextensible à double paroi, le péricarde, qui recouvre également les racines des gros vaisseaux sanguins. Le péricarde est séparé de l'épicarde par l'espace péricardique dans lequel circule le liquide péricardique dont le rôle principal est de protéger et de lubrifier le cœur pour éviter les frottements.

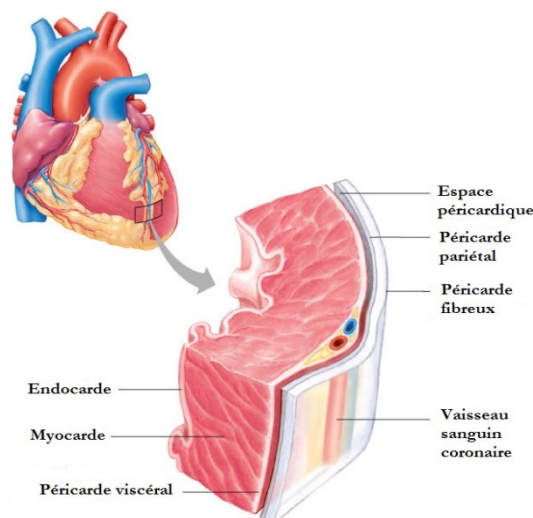


Figure 1-1 Coupe schématique de la paroi cardiaque et de ses différentes couches
Tiré de : <http://biofaculte.blogspot.ca/2015/06/le-coeur-humain-schema-animation.html>

Le cœur est composé de quatre cavités (Figure 1-2) : l'oreillette gauche et l'oreillette droite qui sont les deux petites cavités situées à la base du cœur et le ventricule gauche (VG) et le ventricule droit qui sont les deux grandes cavités situées à l'apex du cœur. L'oreillette droite reçoit le sang veineux désoxygéné de la circulation systémique via les veines caves supérieure et inférieure et de la circulation coronaire via les sinus coronaires, et envoie ce sang désoxygéné vers le ventricule droit. Le ventricule droit pompe ensuite ce sang désoxygéné vers l'artère pulmonaire qui dirigera le sang vers la circulation pulmonaire pour qu'il puisse être réoxygéné. Le sang oxygéné est alors redirigé vers l'oreillette gauche via les veines pulmonaires. Il est ensuite envoyé vers le VG qui le conduit vers l'aorte. L'aorte va alors distribuer le sang oxygéné dans la circulation systémique pour qu'il puisse alimenter les organes du corps.

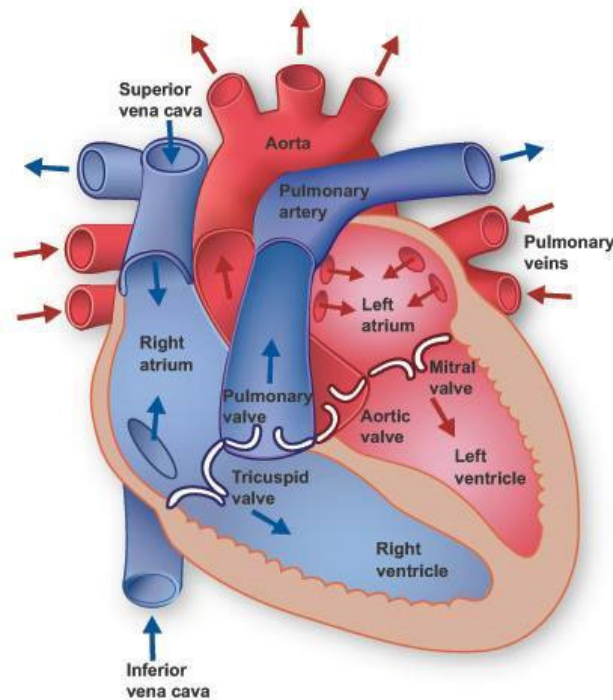


Figure 1-2 Coupe schématique du cœur et présentation des quatre valves cardiaques
Tiré de : <http://www.medecine-integree.com/systeme-circulatoire-le-coeur/#.VrtYIPnhC00>

Pour passer d'une cavité cardiaque à l'autre, le sang doit franchir des valves (ou valvules) cardiaques. Il existe quatre valves cardiaques qui séparent soit une cavité d'une autre cavité, soit une cavité d'une artère. L'ouverture et la fermeture des valves sont régulées par un jeu de pression entre les cavités cardiaques. Les valves « atrio-ventriculaires » sont au nombre de deux et séparent les oreillettes des ventricules alors que les valves « ventriculo-artérielles », aussi appelées valves « sigmoïdes » et également au nombre de deux, séparent les deux ventricules de l'artère à laquelle

ils sont respectivement rattachés. Ces valves cardiaques permettent un écoulement unidirectionnel du flot sanguin des oreillettes aux ventricules puis des ventricules aux artères correspondantes et permettent de prévenir un retour sanguin. Les valves mitrale et tricuspide sont les deux valves « atrio-ventriculaires ». Elles sont respectivement attachées à la paroi ventriculaire gauche et à la paroi ventriculaire droite par des cordages tendineux qui sont eux-mêmes rattachés à des muscles papillaires. La valve mitrale est composée de deux feuillets (ou cuspidés), alors que la valve tricuspide est une valve composée de trois feuillets. Les valves aortique et pulmonaire sont les deux valves « ventriculo-artérielles ». Elles séparent respectivement le VG de l'aorte et le ventricule droit de l'artère pulmonaire. Elles sont toutes les deux composées de trois feuillets.

1.2 La valve aortique : anatomie et structure

La valve aortique constitue la dernière « porte » que le flot sanguin doit traverser avant d'atteindre la circulation sanguine systémique via l'aorte. Elle fait partie de la racine aortique qui est l'unité structurelle qui lui sert de support. Lorsque l'on parle de la valve aortique, on désigne en général et surtout les trois feuillets valvulaires dont elle se compose, mais il s'agit en réalité d'une structure constituée de trois éléments principaux (Figure 1-3) : l'anneau aortique, les commissures et les feuillets de la valve (16, 17).

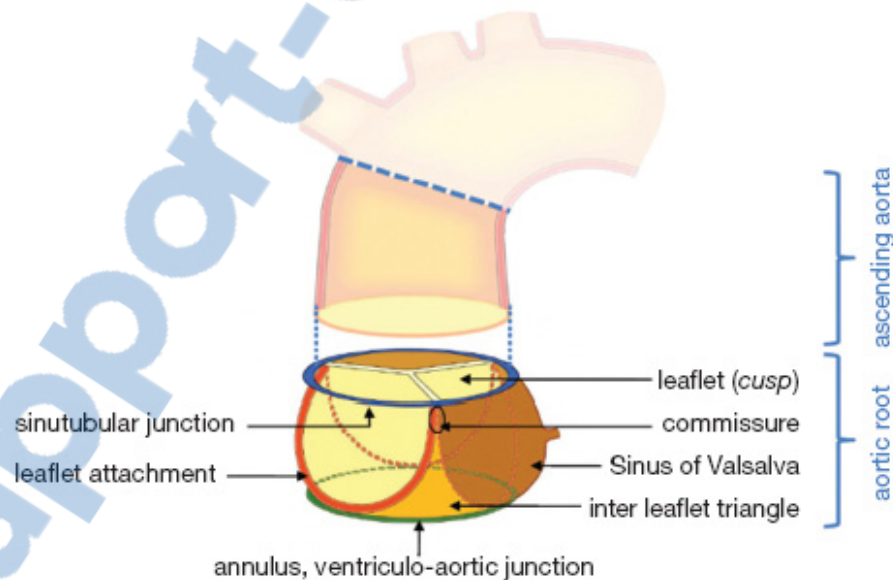


Figure 1-3 Schéma de la racine aortique et de ses différentes composantes

Tiré de : (16)

L'anneau aortique forme une structure en forme de couronne qui coupe la jonction ventriculo-artérielle. Il s'agit d'une structure fibreuse composée d'une maille de fibres de collagène très dense.

Les commissures, au nombre de trois, sont les parties supérieures de l'anneau aortique qui correspondent à l'espace entre les points d'attache des feuillets à la paroi aortique, à la hauteur de la jonction sinotubulaire. Les feuillets valvulaires sont les structures principales de la valve. Ils sont de forme semi-lunaire et sont généralement nommés selon leur position par rapport aux ostia des coronaires (18) (Figure 1-4) : le feuillet coronarien droit, le feuillet coronarien gauche et le feuillet non coronarien.

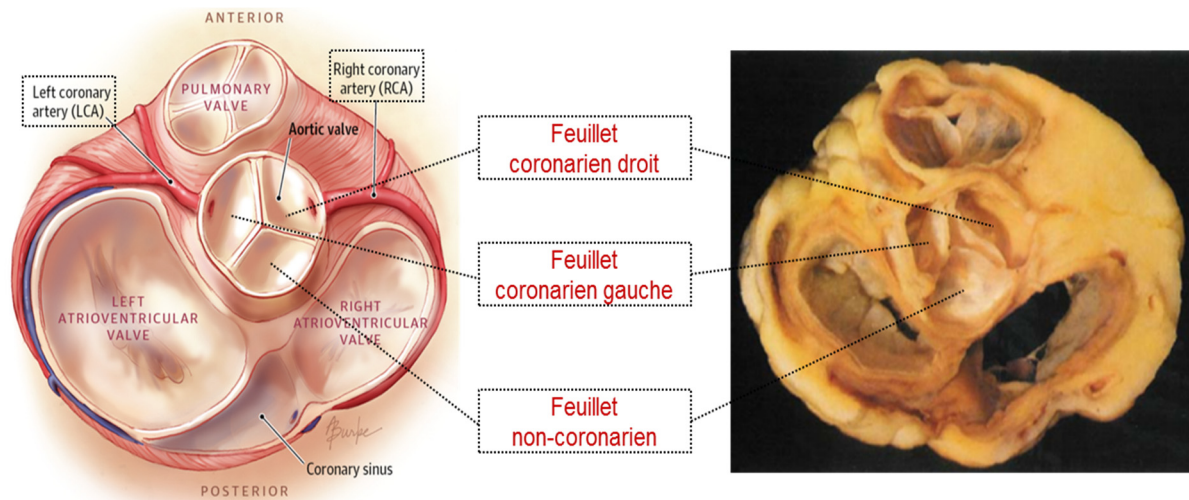


Figure 1-4 Coupes basales schématique et anatomique du cœur montrant la valve aortique et la position des feuillets aortiques

Adapté de : (19) et Anderson & Becker, 1982, *Anatomy of the heart*, Stuttgart, NY : Thieme

La valve aortique est composée de trois couches superposées (Figure 1-5) : la *fibrosa* (couche orientée vers l'aorte), la *spongiosa* (couche centrale) et le *ventricularis* (couche orientée vers le VG). La *fibrosa* est une couche dense de fibres de collagène (type I et type III) (20), principalement orientée de manière circonférentielle, qui donne une certaine élasticité et souplesse à la valve lui permettant de résister et de s'adapter aux pressions et aux stress hémodynamiques auxquels elle est soumise. La *spongiosa* est une couche un peu plus lâche de tissu conjonctif, riche en protéoglycanes (glycosaminoglycanes). Enfin, le *ventricularis* est une couche riche en fibres d'élastine orientées de manière radiale. Les principaux types cellulaires retrouvés dans les différentes couches de la valve sont les cellules interstitielles (fibroblastes) et les cellules endothéliales. Les cellules interstitielles sont les plus prédominantes (21). Elles sont retrouvées dans chacune des couches composant la valve et sont responsables de la production, du maintien et de la réparation de chacune des couches (22, 23). On retrouve également des cellules musculaires lisses, mais en très faible proportion (<5 % des cellules), surtout à la base du *ventricularis* (21). La valve est recouverte de part et d'autre d'un endothélium composé de cellules endothéliales avec une surface lisse du côté ventriculaire et avec une surface striée du côté artériel.

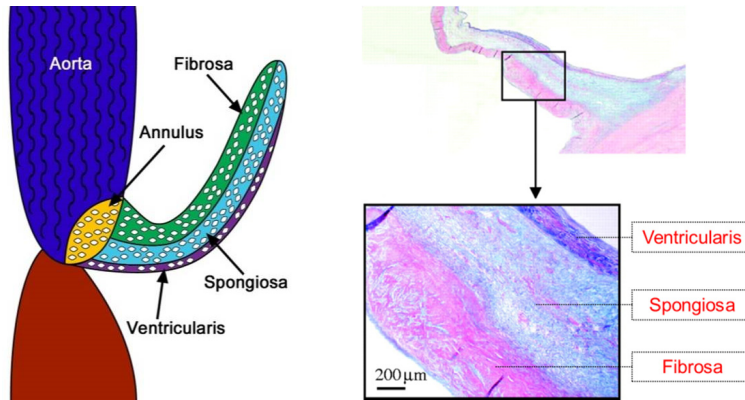


Figure 1-5 Coupes schématique et histologique des différentes couches de la valve aortique
 Adapté de : (24) et www.intechopen.com/books/calcific-aortic-valve-disease/developmental-pathways-in-cavd



2 La bicuspidie valvulaire aortique

La bicuspidie valvulaire aortique (BVA) est une anomalie congénitale de la valve aortique ([Figure 2-1](#)). Elle résulte d'une formation anormale des feuillets de la valve aortique durant la valvulogenèse embryonnaire, ce qui conduit à la formation d'une valve aortique à deux feuillets au lieu de trois (3). Durant le stade embryonnaire, les feuillets de la valve échouent à se séparer complètement (25).

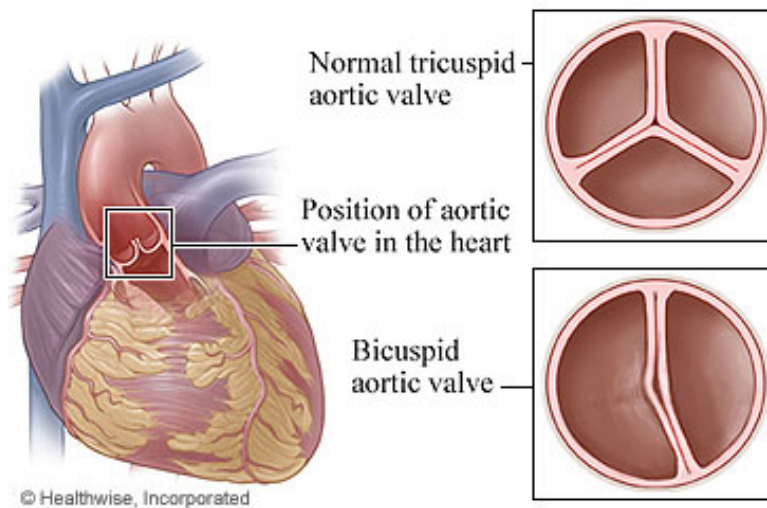


Figure 2-1 Schéma d'une valve aortique normale tricuspidienne et d'une valve aortique bicuspidienne
Tiré de :

<https://myhealth.alberta.ca/Health/aftercareinformation/pages/conditions.aspx?hwid=ug5699>

Il s'agit de l'anomalie congénitale cardiovasculaire la plus fréquente et touche 1-2 % de la population générale (4-6, 26). Les autres anomalies congénitales cardiaques combinées ne représentent à elles seules que 0,8 % de la population (4). La prévalence de la BVA est plus importante chez les hommes avec un ratio de trois hommes pour une femme (27). La BVA peut apparaître comme une anomalie isolée, de cause familiale ou en association avec d'autres syndromes (6, 23, 28, 29). Par exemple, chez une population présentant une dilatation de l'aorte ascendante >35 mm, la prévalence de la bicuspidie augmente à 13,4 % (30). Les patients présentant une BVA sont généralement asymptomatiques. Les symptômes (dyspnée, angor, syncope à l'effort) apparaissent souvent à l'âge adulte et résultent généralement de la présence de complications associées à la BVA ou à d'autres anomalies concomitantes.

2.1 Diagnostic et pronostic

La découverte de la BVA est souvent fortuite. À l'auscultation cardiaque, le médecin peut entendre au stéthoscope un clic éjectionnel protosystolique d'ouverture des feuillets valvulaires qui pourrait lui suggérer la présence d'une anomalie de la valve, mais cet examen est peu sensible pour diagnostiquer la BVA (6). À l'écoute de ce clic, le médecin va souvent référer le patient pour une investigation plus poussée, notamment en le faisant évaluer par une modalité d'imagerie, généralement avec une échocardiographie Doppler. Cette dernière pourra généralement permettre de dépister une anomalie de la valve aortique telle que la BVA, des anomalies de l'aorte et d'éventuelles complications concomitantes comme l'insuffisance aortique ou la SA. Cependant, si sa spécificité est excellente (proche de 95 %), sa sensibilité apparaît beaucoup moins bonne (environ 80 %) (31). Le diagnostic de la BVA peut également être fait de manière fortuite lors d'un examen en imagerie effectué pour une tout autre indication. En outre, il peut parfois être difficile de diagnostiquer une BVA chez certains patients, notamment ceux avec une valve aortique très calcifiée ou chez les patients ayant une mauvaise qualité d'image à l'échocardiographie Doppler. Le diagnostic sera beaucoup plus difficile, voire impossible chez ces patients, en raison de la fusion possible des commissures qui peut donner l'aspect d'une pseudo-bicuspidie (29, 32). Le clic éjectionnel entendu à l'auscultation pourrait également diminuer à mesure que les feuillets s'immobilisent, comme dans le cadre d'une SA (6). Enfin, compte tenu de son caractère héréditaire, elle peut être découverte lors d'un dépistage familial lorsqu'un proche parent en est également atteint. Lorsque l'échocardiographie Doppler ne permet pas de déterminer s'il s'agit d'une BVA, d'autres modalités d'imagerie telles que l'échocardiographie transoesophagienne, l'imagerie par résonance magnétique ou la tomodensitométrie peuvent être utiles.

La BVA est associée à de nombreuses complications valvulaires, vasculaires (principalement des complications de l'aorte) ou anomalies congénitales et syndromes (23, 28). Elle représente donc une maladie complexe où au moins un tiers des patients vont développer des complications qui vont nécessiter une intervention chirurgicale (4, 26, 33, 34). La BVA représente un fardeau beaucoup plus lourd que toutes les autres anomalies congénitales cardiaques combinées. Il est donc important de suivre le devenir clinique de ces patients (23, 28). Malgré tout, la majorité des patients restent asymptomatiques jusqu'à la vie adulte et les patients asymptomatiques présentent un taux de survie comparable à celle attendue chez des sujets contrôles appariés pour l'âge et le sexe (34) ([Figure 2-2](#)).

Les patients avec une BVA présentent par contre beaucoup plus d'événements cardiovasculaires. Ces derniers peuvent, par exemple, être reliés à des dysfonctions valvulaires telles que la SA. La progression d'une SA au stade sévère peut conduire à l'apparition de symptômes et mener à un RVA. (29, 33, 34).

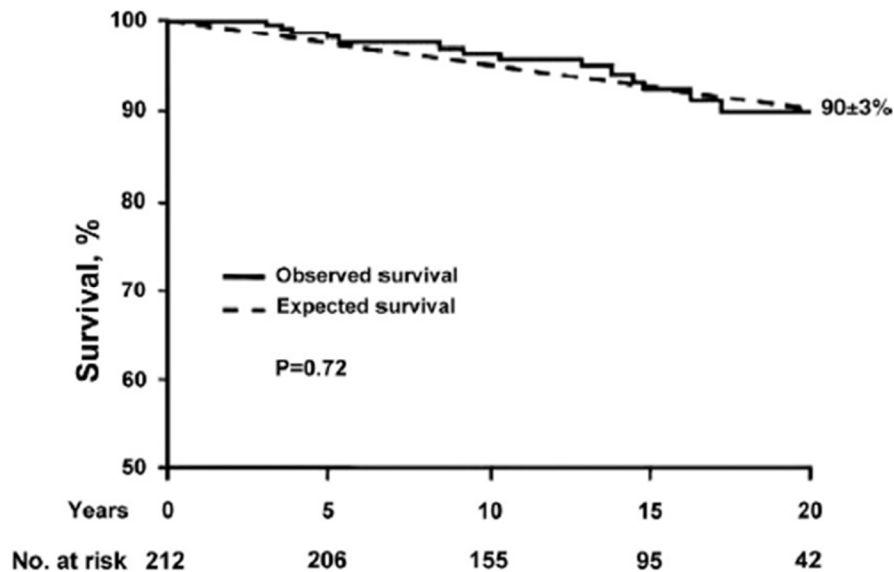


Figure 2-2 Courbes comparant la survie de patients asymptomatiques atteints de bicuspidie valvulaire aortique (ligne pleine) à celle attendue chez une population contrôle appariée pour l'âge et le sexe (ligne pointillée)

Tiré de : (34)

2.2 Physiopathologie

Malgré une prévalence importante de la BVA dans la population, sa pathogenèse demeure peu connue et le mécanisme menant à son développement reste non élucidé (6). D'anciennes théories indiquent que la présence d'un flot sanguin anormal à travers les valves en développement pourrait provoquer l'échec de la séparation des feuillets. Certains croient donc que la BVA pourrait résulter de ce phénomène, mais aucun fait ne permet de le soutenir (4, 28). Les plus récentes études évoquent plutôt des anomalies dans la migration cellulaire et dans certaines voies de signalisation comme celle de *Notch* (32). Un comportement anormal ou une migration anormale des cellules dérivées de la crête neurale durant l'embryogenèse pourraient conduire à la formation de feuillets valvulaires fusionnés. Cette hypothèse fut soulevée puisque la BVA peut être associée à des anomalies et malformations dérivées de la crête neurale (par exemple, les anomalies de l'aorte telles que les anévrismes ou les coarctations) (6, 32, 35-37).

Par ailleurs, il pourrait également y avoir des anomalies moléculaires au niveau des composants de la matrice extracellulaire. Les anomalies moléculaires mèneraient à une valvulogénèse anormale étant donné que la différenciation cellulaire et la formation des feuillets requièrent des protéines matricielles dont le rôle est de diriger la valvulogénèse (4, 32, 35, 36). Une altération de la matrice extracellulaire (protéines déficientes ou altérées) pourrait donc avoir un impact important sur le développement du tissu valvulaire ; en particulier, les protéines microfibrillaires dont la fibrilline et la fibuline qui servent d'échafaud aux cellules embryonnaires durant la formation valvulaire. La production de ces protéines pourrait être déficiente chez les patients atteints de BVA et pourrait donc altérer la formation adéquate des feuillets de la valve (4, 32, 35, 36).

Enfin, l'une des hypothèses les plus souvent rapportées pour expliquer la BVA est la susceptibilité génétique. Les arguments mis en avant pour défendre l'hypothèse de la génétique sont l'association très fréquente de la BVA avec d'autres anomalies congénitales ou syndromes, notamment celles reliées à l'aorte (dilatation, dissection, coarctation) (4). La cause génétique serait donc probable, même si elle n'est pas concluante en elle-même. La composante génétique de la BVA sera abordée plus en détail à la *section 2.4*.

2.3 Classification et prévalence des sous-types de bicuspidie valvulaire aortique

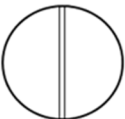

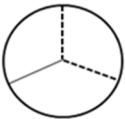
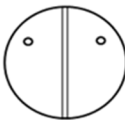
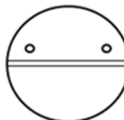

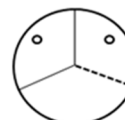
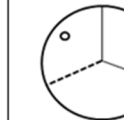

Au fil des années, de nombreuses nomenclatures plus ou moins complexes ont été utilisées pour classer les différents sous-types de BVA (38). En effet, la BVA que l'on associe communément à la présence de deux feuillets valvulaires peut être de plusieurs types. Les différentes classifications se basent sur plusieurs critères, notamment la zone de fusion des feuillets, la taille des feuillets, la symétrie des feuillets, la présence ou non d'un raphé (zone fibreuse marquant la fusion entre deux feuillets) et la position de ce raphé. La classification la plus précise et détaillée est celle présentée par *Sievers & Schmidtke* (38). Ils proposent ainsi une classification en trois grandes classes : type 0 (absence de raphé), type 1 (présence d'un raphé) et type 2 (présence de 2 raphés) (Table 2-1).

La BVA de « type 0 » est celle que l'on appelle la « vraie bicuspidie » ou « bicuspidie pure ». Elle se caractérise par la présence de deux feuillets valvulaires symétriques et de taille semblable. Elle ne présente pas de raphé et peut être orientée de manière antéro-postérieure ou de manière latérale. Ce sous-type de BVA (bicuspidie anatomique) ne constitue cependant pas la forme la plus fréquemment retrouvée (28).

La BVA de « type 1 » est la forme la plus communément retrouvée. Elle présente un raphé marquant la fusion de deux des feuillets valvulaires, ce qui crée des feuillets souvent asymétriques et de taille inégale (bicuspidie fonctionnelle) (28). En général, le raphé se trouve sur le plus gros feuillet, issu de la fusion. La fusion la plus commune est celle entre le feuillet coronarien gauche et le feuillet coronarien droit, suivi de celle entre le feuillet coronarien droit et le non coronarien. La fusion entre le feuillet coronarien gauche et le non coronarien est la moins fréquente.

Dans la classification de *Sievers & Schmidtke* (38), une valve aortique avec deux raphés est considérée comme une BVA de « type 2 ». Cependant, dans la vie courante, cette valve serait plutôt définie comme une valve aortique unicuspidie. La valve aortique unicuspidie est une anomalie congénitale que certains classifient comme un sous-type de la BVA, tandis que d'autres la classifient comme une anomalie congénitale à part entière. Néanmoins, elle partage de nombreuses caractéristiques communes avec les BVA classiques (type 0 et type 1) et présente également plus de risque de développer une dysfonction valvulaire telle que la SA.

Table 2-1 Classification et prévalence des différents sous-types de bicuspidie selon *Sievers & Schmidtke*
Adapté de : (38)

Type (selon le nombre de raphés)	Bicuspidie 0 raphé – Type 0		Bicuspidie 1 raphé – Type 1			Unicuspidie ou Bicuspidie 2 raphés – Type 2	
				7%			88%
Sous-type (selon la position spatiale des feuillets ou des raphés)							
	Orientation Latérale (4%)	Orientation Antéro-postérieure (2%)	Fusion Gauche/droite (71%)	Fusion Droite/non-coronarien (15%)	Fusion Gauche/non-coronarien (3%)	Gauche/droite et droite/non-coronarien (5%)	

Les différents types de BVA seraient d'étiologie différente et impliqueraient des processus biologiques et moléculaires différents. *Fernandez et al.* rapportent qu'une BVA avec fusion du feuillet coronarien droit et du feuillet non coronarien tire son origine d'une formation anormale des coussins cardiaques issus de la chambre de chasse primitive, sans doute causée par une exacerbation de la transformation épithélio-mésenchymateuse dépendante de l'oxyde nitrique. Une BVA avec

fusion du feuillet coronarien gauche et du feuillet coronarien droit serait quant à elle issue d'une séparation anormale de la portion proximale de la chambre de chasse, sans doute causée par un comportement anormal des cellules issues de la crête neurale (35). Ainsi, les différents sous-types de BVA se développeraient à différents stades embryonnaires. En outre, le type de fusion de la BVA pourrait avoir un rôle sur les issues cliniques ultérieures (valvulaire ou vasculaire) (39, 40). *Kang et al.* ont montré qu'une BVA avec une orientation gauche-droite était plus associée à une SA modérée à sévère par rapport à une BVA orientée de manière antéro-postérieure. De la même manière, une BVA antéro-postérieure était plus associée à une insuffisance aortique modérée à sévère par rapport aux BVA orientées gauche-droite (41).

2.4 Composante génétique de la bicuspidie aortique

Au cours des dernières années, de nombreuses études se sont attardées à étudier le rôle de la génétique dans le développement de la BVA. Étant donné que la BVA est associée à de nombreuses autres anomalies (par exemple, la coarctation de l'aorte) ou syndromes congénitaux (par exemple, le syndrome de Turner), l'implication de la génétique semble donc tout à fait légitime. La forte prévalence de BVA dans certaines familles (« familial clustering ») laisse penser qu'il s'agit d'une anomalie héritée de manière autosomale dominante avec une pénétrance incomplète ou réduite (4, 42, 43). Cette agrégation de BVA dans certaines familles avait notamment été rapportée chez des jumeaux monozygotes (6, 42, 44, 45). On évoque une prévalence de BVA autour de 9 % chez les proches de 1^{er} degré de patients atteints de cette anomalie (28, 43). Par ailleurs, chez 20-30 % des proches de patients porteurs de BVA, on note la présence de BVA et/ou de maladie de l'aorte. L'hérédité de la maladie est sans doute multifactorielle, mais les mécanismes génétiques exacts ne sont pas encore connus. De nombreux gènes sont investigués, parmi lesquels *NOTCH1*, *GATA5* et *eNOS* (sections 2.4.1, 2.4.2 et 2.4.3), et semblent être impliqués dans le développement d'une BVA, mais la recherche demeure difficile en raison d'une pénétrance réduite et d'une expression variable (46, 47).

Les modèles animaux ont été largement utilisés pour tenter de mieux comprendre les mécanismes de développement de la BVA. Un des modèles les plus utilisés est celui des hamsters syriens qui présentent une BVA avec une fusion des feuillets coronariens gauche et coronarien droit. *Sans-Coma et al.* ont étudié l'embryologie du développement de la BVA chez ces hamsters syriens qui en ont une forte prévalence suite à des croisements (48). De nombreux variants génétiques ont été associés à la BVA, mais beaucoup nécessitent des études de validation à plus large échelle chez l'humain. Récemment, une étude s'est intéressée à identifier les variants génétiques associés à la

BVA parmi une série de neuf gènes qui avaient été précédemment associés à la BVA (47). Ainsi, en plus de retrouver des variants génétiques qui avaient été précédemment associés à la BVA, l'étude a aussi montré qu'il existait des variants génétiques spécifiques au sexe et associés à la BVA. Cela laisse suggérer des différences dans le développement de la BVA entre les hommes et les femmes.

2.4.1 NOTCH1

Le gène *NOTCH1* est probablement le gène le plus étudié dans la BVA. Des mutations dans ce gène ont été associées à la BVA aussi bien dans des cas de BVA familiale que dans des cas sporadiques (49, 50). Il code pour un récepteur transmembranaire, *NOTCH1*, qui a une fonction dans des voies de signalisation hautement conservées et impliquées dans le devenir cellulaire, la différenciation cellulaire et dans le développement cardiovasculaire (51). Il s'agit d'un gène important dans l'embryogenèse cardiaque (49) et du 1^{er} gène à avoir été relié à la BVA chez l'humain (46). Par ailleurs, *NOTCH1* régule l'expression de nombreux gènes inflammatoires et ostéogéniques ce qui pourrait expliquer la prédisposition de patients avec BVA à développer une SA. Des mutations sur le gène *NOTCH1* mènent à des anomalies de signalisation qui pourraient être responsables de la BVA et qui pourraient également être associées à un développement plus précoce de la SA, avec une déposition de calcium plus rapide sur la valve (46, 52). Encore récemment, *NOTCH1* était le seul gène à avoir été relié au développement et à la progression calcique chez des sujets humains avec BVA non syndromique, dans des cas de BVA familiale ou des cas de BVA sporadiques qui comptent pour environ 4 % (28).

2.4.2 GATA5

Des variants du gène *GATA5*, qui appartient à la famille des facteurs de transcription *GATA*, ont été associés à la BVA (51, 53, 54). Des études animales, sur des souris chez lesquelles une délétion de *GATA5* a été effectuée, ont montré que cette délétion pouvait aboutir au développement d'une BVA (53). Une délétion ciblée de *GATA5* chez les souris mène à une BVA avec pénétrance partielle et fusion des feuillets coronarien droit et non coronarien (53). Il a été démontré récemment que *GATA5* avait un rôle essentiel dans la morphogénèse cardiaque et dans le développement de la valve aortique. Il régulerait différentes voies de signalisations impliquées dans la différenciation cellulaire endocardique, incluant notamment *eNOS* et *NOTCH1* (28). Chez l'humain, *Bonachea et al.* ont montré en 2014 que certains polymorphismes de *GATA5* étaient associés à une BVA (55). *GATA5* pourrait avoir un rôle de gène modulateur de la pathogenèse de la BVA chez les humains (28, 54). Une régulation à la baisse de l'expression d'*eNOS* et une atténuation de la voie de signalisation *NOTCH* sont observées chez les souris invalidées pour *GATA5* (souris *Gata5*^{-/-}).

2.4.3 eNOS

L'oxyde nitrique synthase endothéliale (*eNOS*) est importante pour la formation vasculaire et valvulaire. Les souris invalidées pour l'*eNOS* peuvent en effet développer une BVA (56). L'un des premiers modèles de souris développant une BVA présentait une délétion d'*eNOS* (*Nos3*). Ce modèle de souris démontrait une pénétrance partielle à la BVA avec une fusion des feuillets coronarien droit et non coronarien. Curieusement, les souris démontraient une pénétrance de 100 % pour la BVA lorsqu'elles étaient invalidées pour *Nos3* et hétérozygotes pour *NOTCHI* (*Nos3^{-/-}; NOTCHI^{+/-}*) (51). Ces deux voies de signalisation semblent donc présenter une interaction génétique pendant le développement de la valve aortique (51). Une autre étude démontre une association entre les niveaux protéiques d'*eNOS* et la BVA, de même qu'avec la dilatation de l'aorte chez l'homme (57).

2.5 Complications valvulaires

Étant donné que la morphologie de la valve est anormale, la BVA est plus sujette à des complications valvulaires dont les principales sont la SA et l'insuffisance aortique (IA) (33, 34). Ces dernières peuvent être présentes de manière concomitante ou isolée. Une BVA présentant du tissu redondant serait plus susceptible de développer une IA alors qu'une valve ne présentant pas de tissu redondant tendrait plutôt à développer une SA (6, 58).

2.5.1 La sténose aortique

La sténose aortique (SA) est la complication la plus fréquemment associée à la BVA (4, 26, 59). Les personnes atteintes de BVA sont beaucoup plus à risque de la développer, et ce de manière beaucoup plus précoce que les patients avec une TVA. Elle apparaît généralement 10-20 ans plus tôt chez les BVA et nécessite souvent une intervention chirurgicale sur la valve, chez les patients avec BVA âgés de 50-70 ans (58-61). La prévalence de la SA chez les BVA peut atteindre jusqu'à 50 % des patients et également représenter jusqu'à 50 % des interventions de RVA (6, 29, 59). Il existe une BVA sous-jacente chez 70-85 % des SA chez les enfants et chez au moins 50 % des SA chez les adultes (28). L'incidence de la SA va de 15-75 % dans les séries autopsiques (5) et de 5-50 % dans les séries chirurgicales (26, 29, 59, 62, 63). Plus le patient est jeune lors du RVA pour cause de SA, plus la probabilité que ce soit une BVA est élevée. Un certain degré d'obstruction peut exister de manière congénitale chez les BVA à cause de la morphologie de la valve et plus l'âge du patient augmente, plus le risque que la valve devienne sténosante augmente (61). En effet, les feuillets valvulaires sont plus susceptibles de développer de la fibrose et de la calcification avec le

temps en réponse aux stress hémodynamiques chroniques exercés sur la valve tout au long de la vie (28). Certaines études mentionnent un risque plus élevé de SA chez les patients présentant une BVA asymétrique ou avec une ouverture valvulaire antéro-postérieure (4, 26) tandis que d'autres émettent l'hypothèse que le développement plus rapide de SA chez les BVA pourrait être dû à la présence de tissu valvulaire redondant sur le plus gros des deux feuillets de la valve (29). La SA sera abordée plus en détail dans le *chapitre 3* de ce mémoire.

2.5.2 L'insuffisance aortique

Les patients avec une BVA peuvent également présenter un défaut de fermeture de la valve (défaut de coaptation des feuillets) qui conduit à une perte d'étanchéité et à un reflux de sang de l'aorte vers le VG lorsque la valve est fermée en diastole. Cette fuite est appelée insuffisance aortique (IA) ou régurgitation aortique (Figure 2-3).

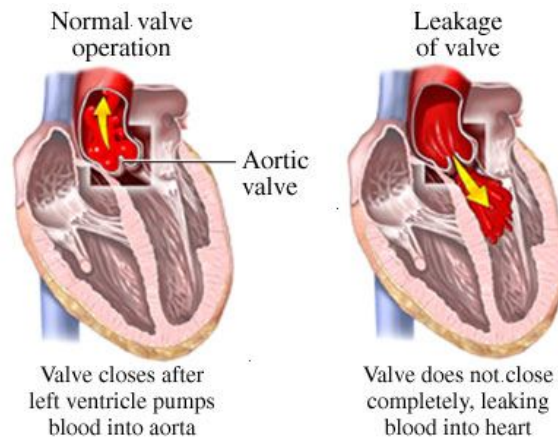


Figure 2-3 Schéma d'une valve aortique normale (à gauche) et d'une valve aortique avec insuffisance aortique (à droite)

Tiré de : <http://nt.vitaba.com/regurgitation-valvulaire-aortique>

La pathogenèse d'une IA sur une valve aortique bicuspidée peut être due à une redondance tissulaire d'un ou des deux feuillets, à un défaut de coaptation dû à des feuillets inégaux, à une endocardite, à un épaissement/immobilité valvulaire ou à un prolapsus du plus grand des deux feuillets (28, 29, 32). Elle peut également être due à un facteur externe tel qu'une dilatation de la racine aortique qui va empêcher la bonne coaptation des feuillets (28, 29). Cette anomalie est prédominante chez les adolescents ou jeunes adultes avec BVA (6) et le jet est souvent excentrique dû à la morphologie de la valve. La proportion de patients avec BVA et IA rapportée varie d'une étude à l'autre, mais serait d'environ 20-30 % (6, 33, 34). Les BVA sont souvent opérées entre l'âge de 20 et 50 ans pour IA

(23) et les études de population rapportent un taux de RVA pour IA sur BVA de 3-6 % (33, 34). Les séries chirurgicales rapportent quant à elles 15 à 20 % de RVA pour IA sur BVA (64).

2.5.3 L'endocardite bactérienne

L'endocardite bactérienne est une infection qui peut toucher les valves cardiaques ou la paroi interne du cœur, l'endocarde (Figure 2-4). Elle est généralement provoquée par des bactéries de type streptocoque ou staphylocoque et les personnes présentant des anomalies valvulaires, des bioprothèses valvulaires ou encore des anomalies congénitales cardiaques sont généralement plus susceptibles d'en être atteintes. Les patients atteints de BVA présentent donc un risque plus important d'endocardite que la population générale. La morphologie anormale et le flot sanguin turbulent de la BVA créeraient un milieu propice au développement d'une endocardite qui se traduit par l'apparition de végétations sur la valve (29). Ces végétations se composent essentiellement de fibrines et d'organismes bactériens. La prévalence exacte d'endocardite chez les BVA est inconnue, mais elle surviendrait plus souvent en présence d'IA et pourrait représenter jusqu'à 30 % des BVA selon *Ward et al.* (26). Dans les études les plus récentes, 2-3 % sont rapportées chez les BVA (33, 34). L'endocardite peut mener à la perforation de la valve et entraîner une IA sévère (32). Jusqu'à 60 % des RVA sur BVA pour IA sont liés à une endocardite (29). L'antibioprophylaxie n'est cependant plus systématiquement requise chez les patients avec une BVA (29).

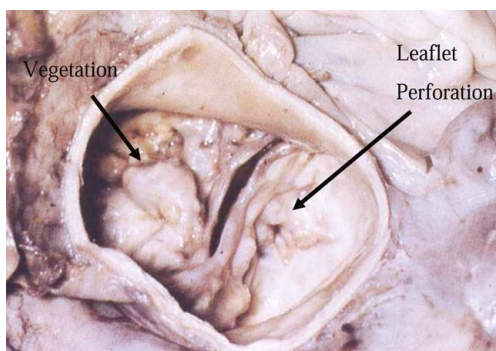


Figure 2-4 Endocardite bactérienne sur une valve aortique bicuspide

Tiré de :

<http://www.clevelandclinimed.com/medicalpubs/diseasemanagement/cardiology/aortic-valve-disease/>

2.6 Complications vasculaires

La BVA est également associée à des complications vasculaires. La BVA est un facteur de risque indépendant pour le développement de complications vasculaires, essentiellement au niveau de l'aorte (4). L'aortopathie se traduit généralement par une dilatation, un anévrisme ou une dissection



(23). Jusqu'à 50 % des BVA présente une aortopathie (65). Cette susceptibilité pourrait s'expliquer par des changements ou des anomalies dans le tissu médial de l'aorte qui serait de composition et/ou de structure différente ce qui entrainerait une fragilité de la paroi aortique (dégénérescence de la média aortique, perte de fibres élastiques, altération et perte de cellules musculaires lisses, altération des fibres de collagène et de la matrice extracellulaire, changements dans les voies de signalisation et débalancement de l'activité des métalloprotéinases matricielles (MMPs) contribuant à la dégénérescence de la paroi aortique (nécrose cystique médiale, apoptose cellulaire) (6, 29, 66). Par ailleurs, les troubles hémodynamiques du flot reliés à la morphologie valvulaire pourraient aussi contribuer à ces complications de l'aorte. En effet, le flot sanguin est plus turbulent et souvent plus excentrique chez les patients avec BVA ce qui pourrait exercer un stress plus élevé sur les parois aortiques (67-69). Cependant, il a été observé que des patients ayant eu un RVA pouvaient encore développer une dilatation de l'aorte ascendante donc l'aortopathie chez les BVA pourrait être due à une altération intrinsèque de la composition et/ou de la structure de la paroi aortique (29). Ces altérations semblent être aussi bien présentes chez les patients bicuspidés avec une aorte dilatée que ceux possédant une aorte de taille normale. Il existe sans doute une part de génétique sous-jacente à la dilatation aortique en plus des facteurs hémodynamiques (29). La dilatation de l'aorte peut se manifester chez des patients ne présentant pas d'IA ou de SA significative donc elle n'est pas forcément secondaire à une maladie valvulaire (4).

2.6.1 Dilatation de l'aorte

L'aorte est le plus gros et le plus important des vaisseaux sanguins et constitue la voie d'acheminement du sang oxygéné vers la circulation systémique. Les patients présentant une BVA sont plus à risque de développer une dilatation de l'aorte (>40 mm), et ce généralement au niveau de la portion ascendante et proximale de l'aorte (Figure 2-5) (70, 71). Dans une étude de population, 15 % des BVA avaient une dilatation de l'aorte et lorsque les mesures étaient répétées longitudinalement, ce taux montait à 40 % (34). En outre, plus de 50 % des jeunes patients présentant une BVA au fonctionnement normal auraient une aorte dilatée à l'échographie (4). Certaines études montrent enfin que des proches de patients avec BVA présentent aussi des anomalies au niveau des propriétés élastiques de leur aorte, soulevant ainsi des causes génétiques potentielles.

Fedak et al. ont identifié des anomalies dans la média aortique de ces patients suggérant un processus dégénératif qui résulterait en un affaiblissement structurel de la paroi aortique (4, 52). Ceci pourrait impliquer une perte des protéines de fibrilline-1, une fragmentation des fibres

d'élastine, une perte de cellules musculaires lisses, une apoptose cellulaire et une augmentation de l'activité des métalloprotéinases matricielles et des endopeptidases impliquées dans le renouvellement de la matrice cellulaire (4, 29, 32, 52). Des examens histologiques révèlent en effet une production excessive de matrice extracellulaire et une désorganisation de la matrice extracellulaire avec une fragmentation et une réduction du contenu en élastine et une accumulation de collagène et de protéoglycanes (28). Il y aurait également une infiltration à différents degrés de cellules inflammatoires dans la valve, ces cellules inflammatoires sécrètent des enzymes protéolytiques impliquées dans la dégradation du collagène et de l'élastine de l'aorte (ex : MMP-2 et MMP-9) (28). Tout ceci conduirait à des parois aortiques plus fragiles, plus lâches et plus sensibles aux turbulences liées au flot sanguin, ce qui pourrait accentuer le phénomène de dilatation. Par ailleurs, certains facteurs de risque tels qu'une augmentation de la pression artérielle systolique, le sexe masculin, une valvulopathie significative et l'âge pourraient être associés à un risque plus élevé de dilatation de l'aorte (32, 33).

Enfin, le sous-type de BVA pourrait influencer la région de dilatation étant donné que la direction du jet peut être variable dépendamment de l'orientation de l'ouverture valvulaire et du type de fusion (72, 73). Une fusion des feuillets coronarien gauche et coronarien droit serait plus associée à une dilatation au niveau de la racine aortique (Figure 2-5 C), alors qu'une fusion du feuillet coronarien droit et du non coronarien serait plus associée à une dilatation au niveau de l'aorte ascendante (Figure 2-5 B) (72).

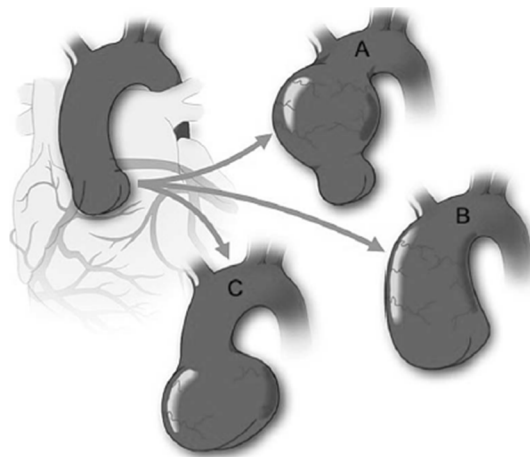


Figure 2-5 Dilatation de l'aorte

A : dilatation de l'aorte ascendante au niveau de la jonction sinotubulaire. B : dilatation de l'ensemble de l'aorte ascendante. C : dilatation de la racine aortique (sinus de Valsalva).

Tiré de : (25)

2.6.2 Dissection aortique

Les patients avec une BVA présentent un risque accru de faire une dissection aortique. La dissection aortique est une déchirure au niveau de la paroi aortique, débutant dans la couche de *l'intima*, qui va permettre l'infiltration de sang et la création d'une fausse lumière entre les couches de la paroi aortique ([Figure 2-6](#)). Elle peut survenir à divers endroits de l'aorte (aorte ascendante ou descendante) et peut se propager le long de l'aorte. Elle constitue une urgence médicale majeure étant donné que la création de la fausse lumière perturbe de façon importante le transport sanguin et l'irrigation des différents organes en aval de la dissection ce qui peut mener au décès du patient si la dissection n'est pas traitée rapidement. Les patients avec une BVA présentent 5-10 fois plus de risque de disséquer que les patients avec une TVA et ils représentent 4-9 % des dissections aortiques ([6](#), [26](#), [29](#), [74](#)). Cependant, dans des études récentes, la prévalence rapportée est beaucoup plus faible soit 1 % selon *Tzemos et al.* ([33](#), [34](#)). La BVA est associée à un risque plus élevé de dissection, mais le risque absolu de dissection reste malgré tout assez faible et dépend de plusieurs facteurs tels que l'âge et la dimension de l'aorte ([23](#)).

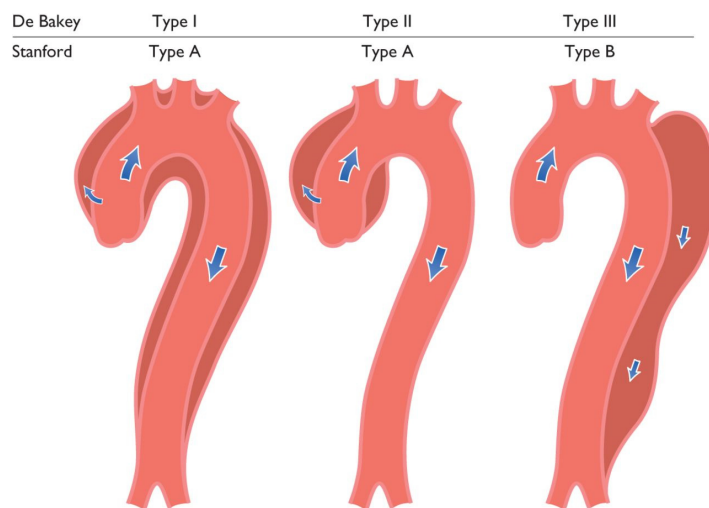


Figure 2-6 Classification des dissections aortiques

De Bakey type I (Stanford type A) : dissection aortique débutant dans l'aorte ascendante et se propageant au niveau de la crosse aortique et de l'aorte descendante. **De Bakey type II (Stanford type A) :** dissection aortique débutant et se localisant uniquement dans l'aorte ascendante. **De Bakey type III (Stanford type B) :** dissection aortique débutant et se localisant uniquement dans la portion descendante de l'aorte.

Tiré de : ([75](#))

2.6.3 Coarctation aortique

La coarctation aortique est un rétrécissement de l'aorte d'origine congénitale, souvent au niveau de l'aorte descendante après la crosse aortique ([Figure 2-7](#)). Elle crée une hypertension en amont du

point de coarctation ce qui peut mener à une rigidification de l'aorte et avoir des répercussions sur la valve aortique et sur le VG. En aval du point de coarctation, elle provoque une hypotension. Elle est très souvent associée à la BVA, 50-80 % du temps, mais n'est pas associée avec 80 % des bicuspidies diagnostiquées (6, 32). Selon *Fernandes et al.*, 55 % des patients avec une coarctation de l'aorte ont une BVA (39). *Ward et al.* rapporte des chiffres similaires avec 50 % des patients avec une coarctation de l'aorte qui présentent une BVA (26). Elle nécessite souvent une intervention chirurgicale en bas âge pour la traiter.

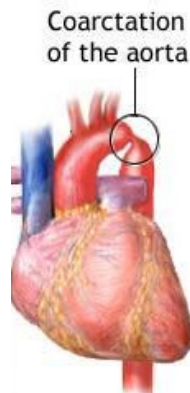


Figure 2-7 Coarctation de l'aorte au niveau de l'arc aortique

Adapté de : <http://nt.vitaba.com/coarctation-de-laorte-3>

2.7 Impact du sous-type de bicuspidie valvulaire aortique

Selon le sous-type de BVA, un certain type de complication serait plus susceptible d'apparaître (28, 39). En effet, *Fernandes et al.* ont montré dans leur étude que la fusion des feuillets coronarien droit et non coronarien était significativement plus associée à une pathologie de la valve, alors qu'une fusion des feuillets coronariens gauche et droit était plus susceptible d'être associée à une pathologie de l'aorte, notamment une coarctation de l'aorte, et amenait une pathologie valvulaire moins significative (39). La fusion du feuillet coronarien droit et du feuillet non coronarien procurerait deux fois plus de chance d'avoir une SA ou une IA au moins modérée (39). Cependant, d'autres études plus récentes ne trouvent pas de lien entre le type de fusion et le type de dégénérescence de la valve (29, 33, 34). Par ailleurs, tel que mentionné dans la *section 2.6.1.*, le sous-type de BVA pourrait potentiellement prédisposer au développement d'un certain phénotype de dilatation de l'aorte, étant donné que l'orientation différente de l'ouverture de la valve selon le type de BVA pourrait entraîner un changement dans la direction et l'excentricité du flot sanguin sur la paroi de l'aorte (29).

2.8 Autres anomalies/syndromes fréquemment associés à la bicuspidie valvulaire aortique

En plus de complications valvulaires et/ou vasculaires, la BVA est aussi fréquemment associée à d'autres anomalies congénitales et/ou syndromes congénitaux. La coarctation aortique abordée dans la *section 2.6.3.* est une anomalie fréquente. Il existe également 10-12 % des patients avec BVA qui présentent un syndrome de Turner. Dans l'étude de *Sachdev et al.*, 30 % des femmes avec un syndrome de Turner avaient une BVA (76). De plus, la BVA peut également être associée à la persistance du canal artériel ou à un syndrome de Marfan (environ 5 %) qui se caractérise aussi par la présence d'une pathologie de l'aorte (46, 77). Une investigation pour BVA peut être effectuée chez des patients présentant des anomalies ou syndromes fréquemment associés à la BVA.

3 La sténose aortique

La sténose aortique (SA) ou rétrécissement aortique est une maladie de la valve aortique marquée par un rétrécissement progressif de l'ouverture de la valve. Ce rétrécissement va conduire à l'obstruction progressive de l'éjection du flot sanguin entre le VG et l'aorte ([Figure 3-1](#)). La SA constitue la troisième maladie cardiovasculaire la plus fréquente dans les pays industrialisés après la maladie coronarienne et l'hypertension artérielle systémique (1). Cette maladie, dont la prévalence augmente avec l'âge, touche surtout les personnes âgées de plus 65 ans (2 %) et peut atteindre jusqu'à 10 % des octogénaires (2, 3).

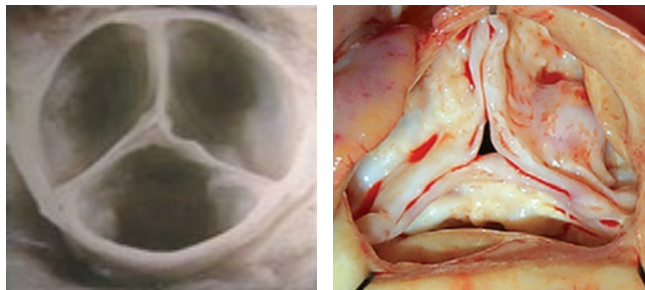


Figure 3-1 Vue anatomique d'une valve aortique normale (à gauche) et d'une valve aortique présentant une sténose aortique (à droite)

Adapté de : https://www.bangkokhospital.com/hearthospital/en/heart-health-info/heart-disease-and-treatment/58/full_detail/disease et <http://www.cthsurgery.com/aetiology-of-aortic-valve-stenosis.html>

3.1 Étiologies et épidémiologie

Trois principales étiologies sont attribuées à la SA : la maladie calcifiante ou dite « dégénérative » [82 %], la maladie congénitale (principalement la BVA, beaucoup plus rarement la valve aortique unicuspidale) [5 %] et la maladie rhumatismale (suite à une fièvre rhumatismale) [11 %] (78) ([Figure 3-2](#)). Il existe d'autres étiologies de SA telles que l'endocardite (79, 80), l'exposition à des radiations provoquant une SA d'origine radique (81) ou certaines prédispositions génétiques menant à l'hypercholestérolémie familiale et favorisant le développement de SA ; cependant ces dernières ne représentent qu'une faible proportion des cas de SA (82). De nos jours, la maladie calcifiante (SA calcifiante) constitue la principale étiologie dans les pays industrialisés, suivi de la BVA. La maladie rhumatismale, devenue beaucoup plus rare dans les pays industrialisés avec l'amélioration des soins et de la prise en charge des patients souffrant de fièvre rhumatismale, demeure surtout prévalente dans les pays en développement. La SA d'origine rhumatismale se caractérise par une fusion des commissures de la valve aortique. La SA calcifiante quant à elle est caractérisée par des feuillets valvulaires épaissis et remodelés, contenant d'importants dépôts fibrocalciques qui

conduisent à la perte de mobilité des feuillets valvulaires et à la restriction de l'ouverture valvulaire. La BVA prédispose au développement de la SA qui présente des caractéristiques semblables à la SA calcifiante d'une TVA sauf qu'elle apparaît beaucoup plus précocement.

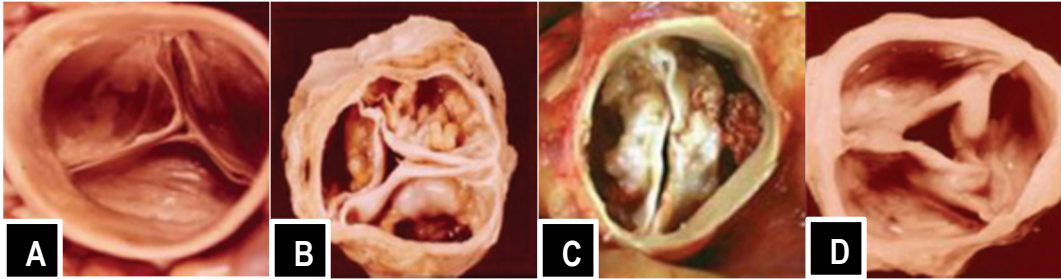


Figure 3-2 Les principales étiologies de la sténose aortique

A : valve aortique normale. B : sténose aortique calcifiante. C : sténose aortique sur bicuspidie aortique. D : sténose aortique d'origine rhumatismale.

Adapté de : (83)

3.2 Physiopathologie : brève description de la physiopathologie du développement et de la progression de la maladie

La SA calcifiante, caractérisée par une obstruction progressive de l'ouverture de la valve, découle de l'action de plusieurs processus cellulaires actifs qui vont participer au remodelage de la valve et promouvoir la fibrose et la calcification valvulaire. Le premier stade de la maladie se nomme la sclérose valvulaire aortique. La sclérose valvulaire aortique qui est principalement caractérisée par un épaissement des feuillets valvulaires, ne cause pas d'obstruction significative de l'orifice valvulaire et n'a donc pas encore d'impact sur les propriétés hémodynamiques de la valve. La sclérose aortique marque le début d'un continuum menant à une SA puis à sa progression au fil du temps. Bien qu'elle n'altère pas encore les propriétés hémodynamiques de la valve, certaines études démontrent qu'elle est tout de même associée à plus de risque d'événements cardiovasculaires et qu'elle serait associée à de l'athérosclérose (84, 85). Sa prévalence est d'environ 25 % chez les personnes âgées de plus de 65 ans, et chaque année environ 2 % de ces patients vont progresser vers une SA (86-88). La SA fût longtemps considérée comme résultante d'une dégénérescence passive de la valve avec l'âge et le vieillissement, mais il est bien démontré aujourd'hui que de nombreux processus actifs sont impliqués dans son initiation et sa progression (23, 89) (Figure 3-3).

L'initiation de la maladie débiterait par l'endommagement de l'endothélium valvulaire. Ces dommages à l'endothélium qui peuvent être déclenchés par des stress mécaniques, des radiations, des dérivés lipidiques et de l'inflammation (cytokines pro-inflammatoires) vont favoriser une cascade de processus pro-inflammatoires et fibrocalciques (90, 91). Parmi ces processus, on note

l'infiltration de cellules inflammatoires et de dérivés lipidiques dans la valve, la production de cytokines pro-inflammatoires, la promotion du remodelage de la matrice extracellulaire et de l'inflammation de manière chronique, l'activation de cellules interstitielles de la valve qui peuvent se transdifférencier en ostéoblastes et contribuer au développement de calcification valvulaire, la nécrose cellulaire et l'apoptose (23). Au fur et à mesure que ces processus agissent sur la valve, les feuillets valvulaires s'épaississent, se rigidifient et développent progressivement de la fibrose et de la calcification. Durant l'initiation et la progression de la SA calcifiante, il y a donc des changements substantiels dans la composition, l'organisation et les propriétés mécaniques de la valve (23, 92).

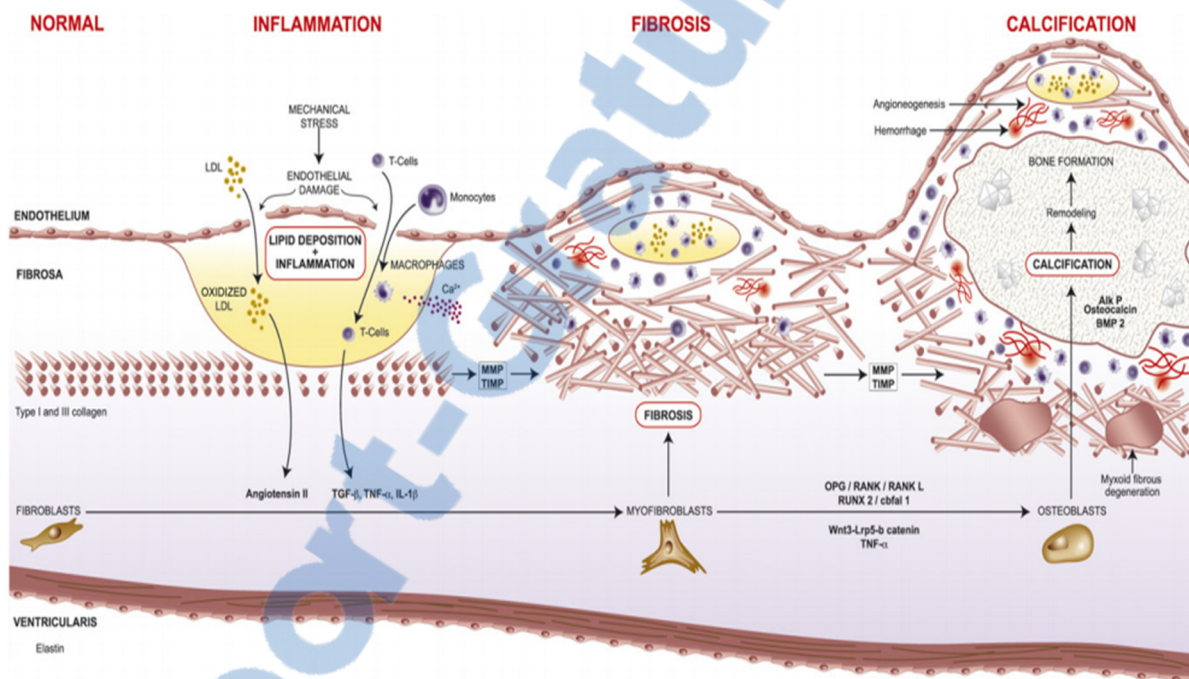


Figure 3-3 Schéma résumant les principaux processus impliqués dans le développement de la sténose aortique

Tiré de : (93)

3.2.1 Rôle des lipides

Dans les prémices de la maladie, il a été démontré que l'infiltration lipidique avait un rôle particulièrement important à jouer notamment dans la promotion de l'inflammation. Des études histologiques sur des valves excisées en chirurgie montrent par exemple la présence de différents types d'apolipoprotéines dans les valves (94). Le rôle des lipides peut par ailleurs être amplifié par l'action du stress oxydatif qui va conduire à la production de lipides oxydés, notamment les lipoprotéines de basse densité (LDL)-oxydées. Ces dernières présentent les caractéristiques d'être

particulièrement petites et denses ce qui facilite leur infiltration et leur rétention dans la valve. Les niveaux de LDL-oxydées retrouvés dans des valves sténosées excisées en chirurgie sont fortement corrélés au niveau d'inflammation et au degré de remodelage fibrocalcique de la valve (95, 96). Des niveaux systémiques élevés en lipoprotéine (a) [Lp(a)] et en phospholipides oxydés sont également associés à la SA et à sa progression (97). En outre, il a été récemment démontré que le gène *LPA* qui code pour l'apolipoprotéine (a) et qui détermine les niveaux de Lp(a) était associé au développement de la SA calcifiante et à sa progression, en plus d'être un facteur génétique de maladies cardiovasculaires (97-99). Des taux de Lp(a) élevés sont associés à une plus forte prévalence de SA.

3.2.2 Rôle de l'inflammation

L'inflammation joue un rôle majeur dans l'initiation et le développement de la SA. En effet, elle promeut la sclérose, le remodelage et la calcification de la valve (100, 101). Elle peut initier la maladie par l'action de cytokines pro-inflammatoires qui peuvent endommager l'endothélium valvulaire, mais elle peut également intervenir en réponse à l'endommagement de l'endothélium en recrutant des cellules immunitaires au niveau de la valve. L'analyse de valves explantées montre en effet une infiltration de macrophages, de mastocytes et de lymphocytes T (101). Enfin, elle peut entretenir l'inflammation déjà présente, engendrée par l'infiltration et l'oxydation de lipides (102). De nombreuses cytokines pro-inflammatoires sont également sécrétées par les cellules inflammatoires et vont se retrouver dans la valve. Elles vont promouvoir la calcification en activant un programme ostéogénique pour les cellules interstitielles de la valve. Les cytokines pro-inflammatoires et pro-fibrotiques augmentent la production de matrice extracellulaire et le renouvellement cellulaire, ce qui résulte en la rigidification et fibrose de la matrice de la valve (23).

3.2.3 Rôle de la fibrose

Dans le développement et la progression de la SA, le déséquilibre entre les métalloprotéinases matricielles (MMPs) qui deviennent surproduites et les inhibiteurs tissulaires de métalloprotéinases (TIMPs) qui sont sous-produites entraîne une désorganisation des fibres de collagène. Ce tissu fibreux désorganisé accumulé dans la valve va augmenter sa rigidité. En outre, l'angiotensine II, souvent présente à des niveaux plasmatiques élevés chez les patients avec une SA calcifiante, est associée à l'inflammation et au remodelage tissulaire de la valve (103). L'angiotensine II serait donc surproduite et augmenterait la formation de fibrose et le remodelage valvulaire (90). Elle activerait la voie NF- κ B pour promouvoir une forte réponse fibrotique. Des études animales chez la souris ont montré que l'administration d'angiotensine II était promotrice de fibrose dans la valve

aortique (104). Au contraire, l'administration d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II est associée à moins de remodelage fibrocalcique des feuillets valvulaires (105).

3.2.4 Rôle de la calcification valvulaire

La calcification valvulaire est le facteur le plus souvent associé à la SA calcifiante et à sa progression. Les premières lésions de la valve apparaissent préférentiellement et demeurent prédominantes sur le côté aortique des feuillets, la *fibrosa*. En effet, cette couche valvulaire est plus sujette aux stress mécaniques de cisaillement et aux pressions élevées de l'aorte suite à la fermeture de la valve. Le processus de calcification valvulaire présente de nombreuses similarités avec le développement des os. On retrouve notamment de nombreux gènes ostéogéniques surexprimés dans les valves sténosées humaines, dont BMP2 et RUNX2 (106, 107). Les cellules interstitielles de la valve seraient « reprogrammées » en des cellules semblables aux ostéoblastes qui seraient capables de sécréter des vésicules pro-calcifiantes. La présence d'apoptose cellulaire plus importante et les corps apoptotiques peuvent également avoir les mêmes propriétés que les vésicules pro-calcifiantes (108). Dans les valves humaines, les processus ostéogéniques et apoptotiques contribuent à la calcification de la valve.

3.2.5 Similitudes et différences dans le développement et la progression de la sténose aortique : valve tricuspide versus valve bicuspide

La SA calcifiante et la SA sur BVA présentent globalement des caractéristiques similaires à savoir une valve aortique épaissie, remodelée, fibrosée et calcifiée. Ces deux étiologies de SA possèdent de nombreux processus communs dont l'infiltration de cellules inflammatoires qui ont été retrouvées à la fois dans des TVA et BVA et dont l'étendue de la présence et la localisation ne diffèrent pas selon le phénotype de la valve (102). Cependant, chez les patients avec une BVA, d'autres facteurs entrent en jeu étant donné l'apparition plus précoce de la SA, autour de 50-60 ans (102). *Wallby et al.* (102) évoque l'hypothèse d'une distribution inégale du stress sur la valve bicuspide comme étant la principale raison menant à sa calcification plus rapide et donc à sa sténose plus précoce (102). En effet, la valve bicuspide est soumise à des stress mécaniques/hémodynamiques chroniques plus importants dus à sa morphologie, à l'ouverture incomplète de la valve, au passage du flot sanguin plus turbulent et plus excentrique, ce qui pourrait accélérer l'initiation de la maladie par rapport aux patients TVA (109-111) (Figure 3-4). Par contre, le fait que certains individus nés avec une BVA puissent conserver une valve fonctionnelle, sans valvulopathie significative, indique que le stress joue une part dans le développement de la SA, mais qu'elle n'est pas la seule composante et que d'autres facteurs peuvent être impliqués (102).

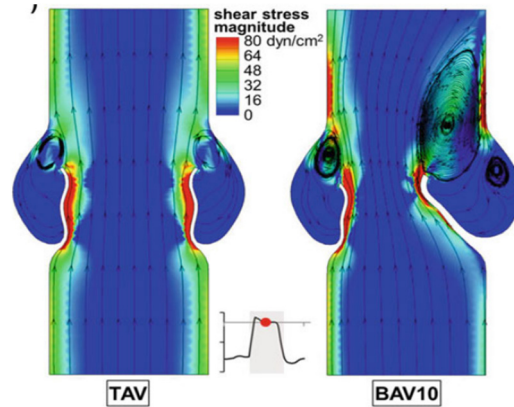


Figure 3-4 Schémas illustrant les contraintes de cisaillement dans des modèles de valve aortique tricuspide (TAV) et bicuspide (BAV10)
Adapté de : (112)

La SA sur BVA combine donc à la fois les facteurs traditionnels de la SA calcifiante et les facteurs morphologiques et génétiques propres à la BVA (32, 113). Entre BVA et TVA, les processus impliqués dans la SA pourraient être différemment modulés et avoir des répercussions différentes sur la valve. Le développement accéléré d'une SA chez les BVA pourrait être dû à une susceptibilité plus importante à ces différents facteurs (29).

3.3 Facteurs de risque : développement et progression de la sténose aortique

En plus de l'âge, plusieurs facteurs de risque sont connus pour contribuer au développement et à la progression de la SA. Les facteurs de risque les plus communément associés à la SA sont le sexe masculin, l'hypertension artérielle systémique, le diabète, le tabagisme, la dyslipidémie, la dysfonction rénale et le syndrome métabolique (114-121). Le syndrome métabolique est une entité connue pour être associée à la CVA et à la SA, et plus le patient présente de critères définissant le syndrome métabolique, plus la prévalence de CVA et de SA augmente (120). En outre, les niveaux plasmatiques de la lipoprotéine Lp(a) qui sont déterminés de manière génétique sont également associés avec la CVA et à un risque de survenue de maladie cardiovasculaire plus important (98). Un niveau plasmatique élevé de Lp(a) de même que la présentation d'un polymorphisme délétère (rs1055872) sur le locus du gène *LPA*, codant pour la protéine Lp(a), sont associés à une plus forte incidence de la SA (97, 98).

3.4 Impact de la sténose aortique sur le ventricule gauche : surcharge de pression et remodelage ventriculaire

Dans la SA, le rétrécissement progressif de l'ouverture de la valve provoque une obstruction à l'éjection du flot sanguin entre le VG et l'aorte. Il en résulte une accélération du flot sanguin et une augmentation des gradients de pression à travers la valve. Le VG doit alors faire face à une élévation des pressions et s'accommoder à une surcharge de pression. Pour répondre à cette surcharge de pression, le VG va devoir se contracter plus fort pour éjecter la même quantité de sang nécessaire au bon fonctionnement de l'organisme, ce qui conduit à l'hypertrophie des cardiomyocytes, à l'épaississement des parois cardiaques et ultimement à l'hypertrophie du VG qui s'accompagne, lorsqu'elle est concentrique, d'une diminution de la cavité ventriculaire. Cette hypertrophie du VG s'accompagne d'un développement progressif de fibrose interstitielle et d'une augmentation de la masse cardiaque. Il s'agit en premier lieu d'un mécanisme de compensation pour maintenir un stress pariétal normal, cependant, cette hypertrophie peut devenir délétère à long terme avec la formation de fibrose myocardique irréversible, une décompensation vers l'insuffisance cardiaque et le décès (122).

Le remodelage adaptatif du VG en réponse à la surcharge de pression créée par la SA est hautement variable, il peut se traduire sous la forme d'un remodelage concentrique, d'une hypertrophie concentrique ou encore d'une hypertrophie excentrique (Figure 3-5).

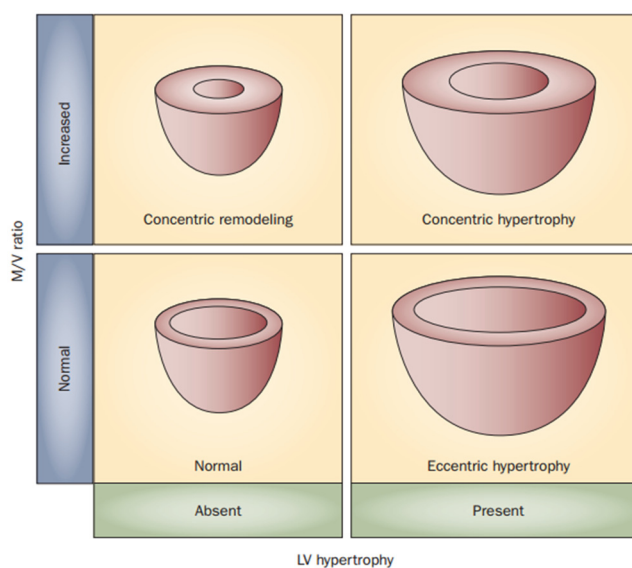


Figure 3-5 Motifs des différents types de remodelage ventriculaire
Tiré de : (123)

Le remodelage ventriculaire est sous l'influence de différents facteurs tels que l'âge, le sexe, ou encore la présence d'autres pathologies concomitantes telles que l'hypertension artérielle, le diabète ou la maladie coronarienne (23). La SA est généralement à l'origine d'une hypertrophie concentrique (23) qui peut avoir une répercussion sur la réserve de flux coronarienne. L'hypertrophie se fait surtout par accroissement des cardiomyocytes et de la matrice extracellulaire, mais la quantité de vaisseaux irriguant le myocarde n'augmente pas. Cela va donc créer une disparité entre la demande et l'apport en oxygène, en premier lieu lors d'un exercice physique puis également au repos. Cette ischémie myocardique constitue un des éléments principaux dans l'apparition des symptômes. L'ischémie peut conduire à l'apoptose des myocytes et au développement de fibrose myocardique. Les patients avec une SA calcifiante associée à un remodelage ou une hypertrophie concentrique ont plus de risques d'évènements cardiovasculaires, de dysfonction myocardique et de mortalité par rapport aux patients avec une géométrie ventriculaire normale ou une hypertrophie excentrique (122). Généralement, l'hypertrophie touche plus les femmes (81 %) que les hommes (54 %) atteints de SA. Les femmes possèdent généralement une plus petite cavité ventriculaire avec des parois épaissies, une fonction systolique normale ou hypercontractile mais une dysfonction diastolique précoce. Chez les hommes, l'épaisseur des parois demeure normale ou légèrement augmentée, mais la fonction diastolique est généralement altérée (23).

3.5 Diagnostic, symptômes et traitements

3.5.1 Diagnostic et symptômes

Le diagnostic d'une SA est généralement posé grâce à l'utilisation d'une méthode d'imagerie. Classiquement, il s'agira de l'échocardiographie Doppler qui est la méthode de référence pour évaluer la SA. Cependant, le diagnostic ou du moins la suspicion d'une SA débute souvent au moment de l'auscultation chez le médecin. Ce dernier peut en effet détecter un souffle systolique qui pourrait suggérer la présence d'une SA et le pousser à investiguer davantage en prescrivant une échocardiographie pour confirmer ou infirmer la présence d'une SA. La SA se caractérise généralement par un son criard, un murmure systolique crescendo-decrescendo avec un retard du flux carotidien. Enfin, la SA peut être diagnostiquée de manière fortuite en passant un examen d'imagerie médicale comme une échocardiographie Doppler, une tomodensitométrie ou encore une imagerie par résonance magnétique, prescrit pour une tout autre indication.

La SA est généralement asymptomatique chez les patients sauf lorsqu'elle atteint un stade sévère qui peut alors engendrer des symptômes tels que des dyspnées, de l'angine de poitrine, des syncopes voire de l'insuffisance cardiaque dans les cas les plus avancés.

3.5.2 Traitement de la sténose aortique

Il n'existe présentement aucun traitement pharmacologique permettant de prévenir, de ralentir ou d'arrêter la progression de la SA ; le seul recours demeure le RVA ([Table 3-1](#) et [Figure 3-6](#)). Ce dernier survient généralement lorsque la SA devient sévère et symptomatique, ce qui représente une recommandation de classe I dans les guides de pratique (7). Une SA symptomatique non traitée représente un très mauvais pronostic pour le patient : 36-52 % de mortalité à 3 ans, 52-80 % de mortalité à 5 ans et 80-90 % de mortalité à 10 ans (8, 9, 124). Le RVA s'effectue généralement par une chirurgie standard à cœur ouvert où la valve sténosée est extraite et remplacée par une prothèse mécanique ou biologique. Cependant, pour les patients inopérables ou à trop haut risque chirurgical, une technique plus récente et moins invasive a été développée : l'implantation d'une bioprothèse par voie percutanée (ou TAVI, pour *Transcatheter Aortic Valve Implantation*). Cette technique permet d'éviter la sternotomie requise lors d'une chirurgie standard et passe par les voies artérielles à l'aide d'un cathéter sur lequel est monté la bioprothèse pour remplacer la valve sténosée. Il existe principalement deux types de bioprothèses : les bioprothèses auto-extensibles et les bioprothèses qui nécessitent le gonflement d'un ballonnet pour se déployer.

Généralement, les patients sont référés en chirurgie de RVA lorsqu'ils présentent à la fois une SA sévère et des symptômes. Il existe cependant une problématique majeure reliée à la difficulté de déterminer la symptomatologie. En effet, ces derniers ne sont pas toujours spécifiques à la SA et peuvent également être masqués. La limite entre un patient asymptomatique et symptomatique est parfois difficile à définir, surtout chez les patients atteints de SA qui sont généralement âgés et présentent de multiples comorbidités telles que l'hypertension artérielle, le diabète, la maladie pulmonaire obstructive chronique ou encore la maladie coronarienne. Il est alors difficile de déterminer si les patients sont réellement asymptomatiques (absence de symptômes non reliée à la diminution de leurs activités physiques) ou réellement symptomatiques (présence de symptômes vraiment reliés à la SA). Le RVA chez les patients présentant une SA sévère asymptomatique relève encore d'un sujet controversé. Les études en faveur d'un RVA chez les patients présentant une SA sévère mais asymptomatique mettent principalement en avant l'allègement de la surcharge de pression exercée sur le VG ce qui permettrait de le soulager et de limiter l'impact de la fibrose interstitielle sur la fonction du myocarde. Ceux qui sont contre cette approche mentionnent le fait

que les patients sont soumis à un risque chirurgical alors que les bénéfices à long terme d'une chirurgie précoce ne sont pas clairement démontrés (125, 126).

Table 3-1 Résumé des recommandations pour le traitement de la sténose aortique selon les guides de pratique de l'European Society of Cardiology et de l'American Heart Association/American College of Cardiology
Adapté de : (7, 127)

	ESC (128)		AHA/ACC (7)	
Le RVA est recommandé chez une SA sévère à haut gradient et symptomatique à l'examen clinique	I†	B‡	I†	B‡
Le RVA est recommandé chez une SA sévère à haut gradient et symptomatique au test à l'effort	I	C	I	B
Le RVA est recommandé chez les patients asymptomatiques avec une SA sévère et une FEVG <50 %	I	C	I	B
Le RVA est indiqué chez les patients avec une SA sévère et devant subir une autre chirurgie cardiaque	I	C	I	B
Le RVA est raisonnable chez les patients asymptomatiques avec une SA très sévère ($V_{\max} \geq 5.0$ m/s*) et présentant un faible risque chirurgical	IIa	C	IIa	B
Le RVA est raisonnable chez les patients asymptomatiques avec une SA sévère et une tolérance à l'effort diminuée ou une chute de tension artérielle à l'effort	IIa	C	IIa	B
Le RVA est raisonnable chez les patients avec une SA sévère à bas débit, bas gradient, et FEVG réduite lorsqu'une étude de stress à faible dose de dobutamine montre une $V_{\max} \geq 4.0$ m/s (ou un $\Delta P_{\text{moy}} \geq 40$ mmHg) avec une aire valvulaire ≤ 1.0 cm ² à n'importe quelle dose de dobutamine	IIa	C	IIa	B
Le RVA est raisonnable chez les patients symptomatiques avec une SA sévère à bas débit, bas gradient, une tension artérielle normale et une FEVG ≥ 50 % si les données cliniques, hémodynamiques, et anatomiques appuient le fait que l'obstruction de la valve serait la cause la plus probable des symptômes	IIa	C	IIa	C
Le RVA est raisonnable chez les patients avec une SA modérée (V_{\max} 3.0–3.9 m/s) qui vont subir une autre chirurgie cardiaque	IIa	C	IIa	C
Le RVA peut être considéré chez les patients asymptomatiques avec une SA sévère, une progression rapide de la maladie et un faible risque chirurgical	IIa	C	IIb	C
Le RVA peut être considéré chez les patients symptomatiques avec une SA sévère à bas débit, bas gradient, et une dysfonction ventriculaire gauche sans réserve de flux.	IIb	C		
Le RVA peut être considéré chez les patients asymptomatiques avec une SA sévère, une FEVG normale et aucune des anomalies au test à l'effort mentionnées ci-dessus, si le risque chirurgical est faible, et qu'une ou plusieurs des trouvailles suivantes est présente : <ul style="list-style-type: none"> - Des niveaux nettement élevés de peptides natriurétiques confirmés par des mesures répétées et sans autres explications - Une augmentation du $\Delta P_{\text{moy}} > 20$ mmHg à l'effort - Une hypertrophie excessive du ventricule gauche en l'absence d'hypertension artérielle 	IIb	C		

*5.5 dans les recommandations de l'ESC ; † Classes de recommandation ; ‡ Niveaux de preuve
ESC = European Society of Cardiology ; AHA = American Heart Association ; ACC = American College of Cardiology ; RVA = remplacement valvulaire aortique ; SA = sténose aortique ; FEVG = fraction d'éjection du ventricule gauche ; V_{\max} = vitesse transvalvulaire maximale ; ΔP_{moy} = gradient de pression transvalvulaire moyen

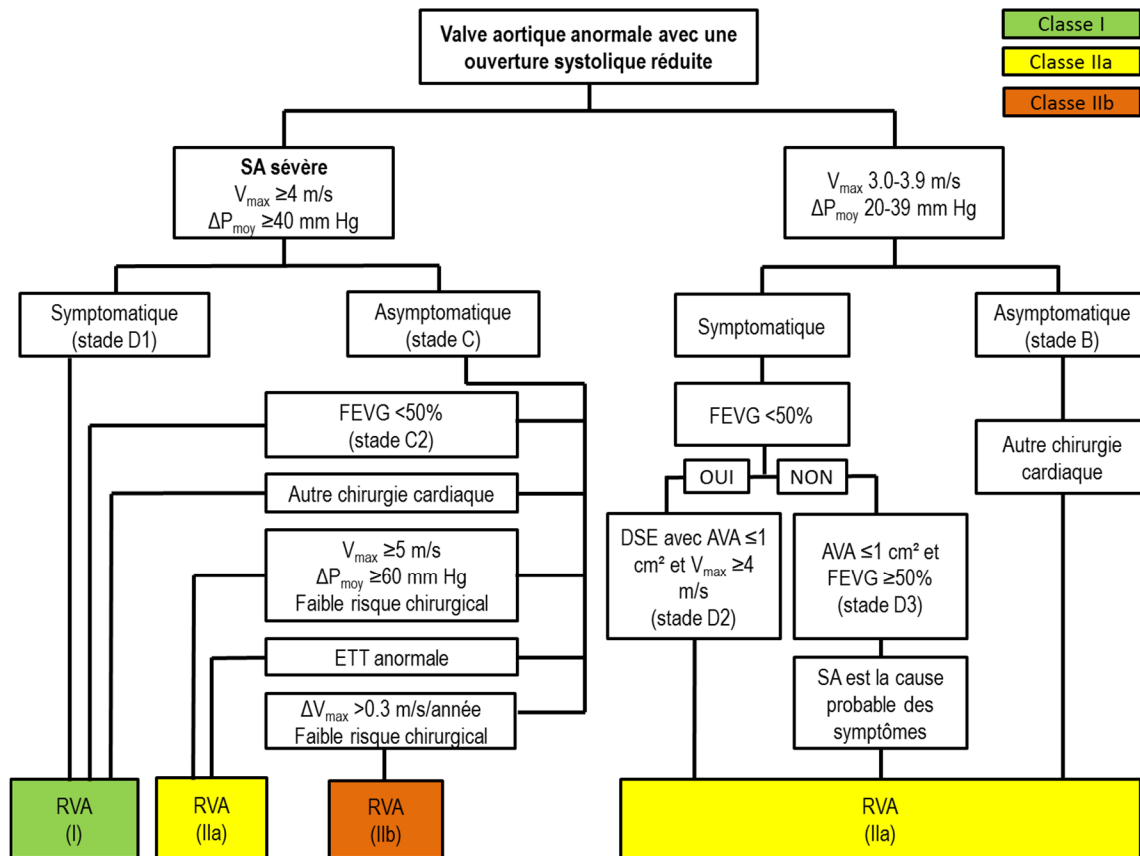


Figure 3-6 Indications de remplacement valvulaire aortique pour cause de sténose aortique selon les guides de pratique de l’American Heart Association/American College of Cardiology
 SA = sténose aortique ; V_{max} = vélocité transvalvulaire maximale ; ΔP_{moy} = gradient de pression transvalvulaire moyen ; FEVG = fraction d’éjection du ventricule gauche ; ETT = échocardiographie transthoracique ; DSE = échocardiographie de stress à la dobutamine ; AVA = aire valvulaire aortique
 Adapté de : (7)

3.5.3 Spécificités liées à la bicuspidie valvulaire aortique : indications et interventions chirurgicales sur la valve aortique et sur l’aorte

Chez les patients atteints de BVA, les indications chirurgicales pour un RVA sont globalement les mêmes que pour les patients avec une TVA : lorsque le patient présente une SA sévère symptomatique, le patient est référé pour un RVA. Il y a cependant plusieurs considérations à prendre en compte chez ces patients, notamment l’âge du patient, le type de chirurgie, le type de valve, le mode de vie du patient ou encore la présence d’une aorte dilatée ou pas.

Les patients avec une BVA sont généralement beaucoup plus jeunes 50-70 ans et encore actifs lorsqu’ils développent une SA nécessitant une intervention chirurgicale (58-61). C’est pourquoi il

est important de trouver un compromis entre un traitement adapté à leur mode de vie et un traitement durable étant donné qu'il y a un risque de réopération plus tard au cours de leur vie.

Chez les jeunes patients bicuspidés, on implante généralement une prothèse mécanique qui présente l'avantage d'être durable, mais qui nécessite la prise d'anticoagulants à vie. Les principaux risques associés à la prise d'anticoagulants sont les saignements indésirables et les accidents hémorragiques. En ce qui concerne les prothèses biologiques, elles présentent l'avantage de ne pas nécessiter la prise d'anticoagulants, mais leur durabilité est limitée (dégénérescence de la bioprothèse au fil du temps) (129, 130).

La procédure de Ross est une intervention chirurgicale qui consiste à remplacer la valve aortique malade par la valve pulmonaire du patient (autogreffe) et à remplacer la valve pulmonaire qui est maintenant en position aortique par une homogreffe (valve pulmonaire issue d'un cadavre). Il s'agit d'une intervention qui est souvent effectuée chez des patients jeunes (chez qui une bioprothèse ne serait pas assez durable) ou des patients qui ne veulent pas avoir d'anticoagulation (obligatoire pour les prothèses mécaniques). Les patients avec une BVA sont donc une population de prédilection pour cette technique. Il s'agit cependant d'une chirurgie complexe puisque l'intervention est faite sur deux valves. La procédure de Ross est aussi très prisée dans les populations pédiatriques nécessitant un RVA. En effet, le remplacement de la valve aortique par une valve provenant du patient lui-même permet à la valve de croître avec le patient (131, 132).

En ce qui concerne l'implantation d'une valve aortique par voie percutanée chez les patients avec une BVA, elle n'est pas recommandée pour des raisons de géométrie et d'ellipticité de la valve qui pourraient engendrer des soucis au niveau du déploiement de la valve et augmenter le risque d'IA paravalvulaire (29). Bien que l'implantation d'une valve aortique par voie percutanée soit contre-indiquée chez les BVA, de nombreuses séries de cas et de cohortes ont été rapportées dans la littérature et ont montré de bons résultats. Les BVA présentent cependant plus d'IA suite à la procédure (133, 134).

Par ailleurs, les patients atteints de BVA peuvent en plus du RVA nécessiter un remplacement de l'aorte. En effet, étant donné qu'ils présentent plus de risques de dilatation de l'aorte, des recommandations sont émises pour le traitement et la prise en charge de la maladie valvulaire et de la maladie de l'aorte (135). Une intervention pour réparer ou remplacer la racine aortique ou l'aorte ascendante est indiquée chez le patient avec BVA asymptomatique lorsque le diamètre de la racine aortique ou de l'aorte ascendante est ≥ 5.5 cm (indication de classe I) (135). Il est ensuite raisonnable de réparer ou de remplacer la racine aortique ou l'aorte ascendante chez le patient avec

BVA asymptomatique si le diamètre de la racine aortique ou de l'aorte ascendante est ≥ 5.0 cm et que le patient présente un facteur de risque additionnel tel qu'une dissection. Un patient à faible risque chirurgical peut également subir l'intervention si la chirurgie est faite par une équipe expérimentée dans les chirurgies de l'aorte, dans un centre avec une expertise dans ces procédures (indication de classe IIa) (135). Enfin, le remplacement de l'aorte ascendante est raisonnable chez des patients avec une BVA subissant un RVA pour cause de SA ou d'IA sévère quand le diamètre de l'aorte ascendante est > 4.5 cm (indication de classe IIa) (135).

4 Principales techniques et modalités d'imagerie pour évaluer la structure et la fonction de la valve aortique

4.1 Cathétérisme cardiaque

Le cathétérisme cardiaque est une méthode d'investigation hémodynamique permettant de mesurer la pression sanguine et le débit cardiaque. Elle peut être utile pour évaluer la sévérité hémodynamique de la SA. Avant l'avènement de l'échocardiographie, il s'agissait d'une méthode de choix pour évaluer la SA puisqu'elle permettait une évaluation précise des paramètres hémodynamiques. Aujourd'hui, ses applications concernent surtout des patients nécessitant une angiographie coronarienne préchirurgicale, des patients chez qui les données et les images d'échocardiographie sont sous-optimales, des patients présentant des discordances entre les trouvailles cliniques et échocardiographiques, ou encore des patients dont le diagnostic demeure incertain malgré l'utilisation de plusieurs méthodes d'imagerie non invasives (23).

La présence d'une SA entraîne une restriction des feuillets ce qui empêche le sang de passer. Cette résistance au passage du sang crée une augmentation de la pression ventriculaire et la formation d'un gradient de pression. L'évaluation de la sévérité de la SA par cathétérisme cardiaque permet entre autres de mesurer les gradients de pression, d'analyser les ondes de pression (formes), de mesurer le débit cardiaque, et parfois, de calculer l'aire valvulaire aortique. Les gradients de pression sont généralement mesurés à l'aide de deux sondes qui permettent de mesurer simultanément les pressions dites « en amont » et « en aval » de la valve aortique. Trois mesures peuvent alors être faites : celle du gradient de pression maximal, celle du gradient de pression moyen et celle du gradient de pression pic-à-pic qui correspond à la différence entre la pression maximale dans le VG et la pression maximale dans l'aorte. L'estimation de l'aire valvulaire aortique peut quant à elle être obtenue selon la formule de Gorlin (23, 136). Cette dernière qui témoigne de l'aire d'ouverture de la valve aortique représente un indice de sévérité de la sténose mais présente la limite d'être dépendante du débit, ce qui peut surestimer la sévérité chez les patients présentant un bas débit. Par ailleurs, cette méthode a été initialement mise au point pour évaluer l'aire valvulaire d'une sténose mitrale, donc pourrait ne pas être adaptée pour ce qui se passe du côté de la valve aortique.

Aujourd'hui, le cathétérisme n'est plus une méthode utilisée systématiquement pour évaluer une SA. En effet, étant une méthode d'investigation invasive, elle présente des risques de saignement et d'embolie cérébrale. Les modalités non invasives lui sont préférées.

4.2 L'échocardiographie Doppler

L'échocardiographie Doppler transthoracique est une modalité d'imagerie utilisant le principe des ultrasons. Les ultrasons vont pénétrer dans le corps et être réfléchis par les structures cardiaques en mouvement pour générer une image ou par les globules rouges du sang pour permettre l'évaluation des gradients de pression et des vitesses. Le technologue en échocardiographie place une sonde au niveau du thorax du patient et fait l'acquisition des images sous différentes vues ou fenêtres d'acquisition (sous-xiphoïdienne/sous-costale, apicale, parasternale long-axe, parasternale court-axe, suprasternale/sus-sternale et parasternale droit) à l'aide du mode-M et du bidimensionnel pour évaluer les structures cardiaques et le Doppler pour évaluer les vitesses du sang ou des parois cardiaques ([Figure 4-1](#)). Cette technique non invasive, peu coûteuse et reproductible est la méthode de choix pour l'évaluation du cœur et de ses différentes composantes. Elle présente un fort potentiel pour distinguer les structures intracardiaques, possède une bonne résolution temporelle et permet une bonne évaluation hémodynamique. L'échocardiographie Doppler est la méthode de référence pour l'évaluation de la SA et de sa sévérité hémodynamique. Elle permet d'évaluer l'anatomie et la fonction valvulaire, la présence d'autres valvulopathies concomitantes, les dimensions et la géométrie du VG, les fonctions systolique et diastolique du VG et éventuellement du ventricule droit, les oreillettes et les vaisseaux sanguins (principalement l'aorte) ([23](#)). C'est en général le premier examen utilisé pour confirmer la présence d'une BVA et/ou d'une SA ([32](#)). L'échocardiographie Doppler présente une sensibilité de 76-92 % et une spécificité de 60-96 % pour la détection d'une BVA ([137-139](#)).

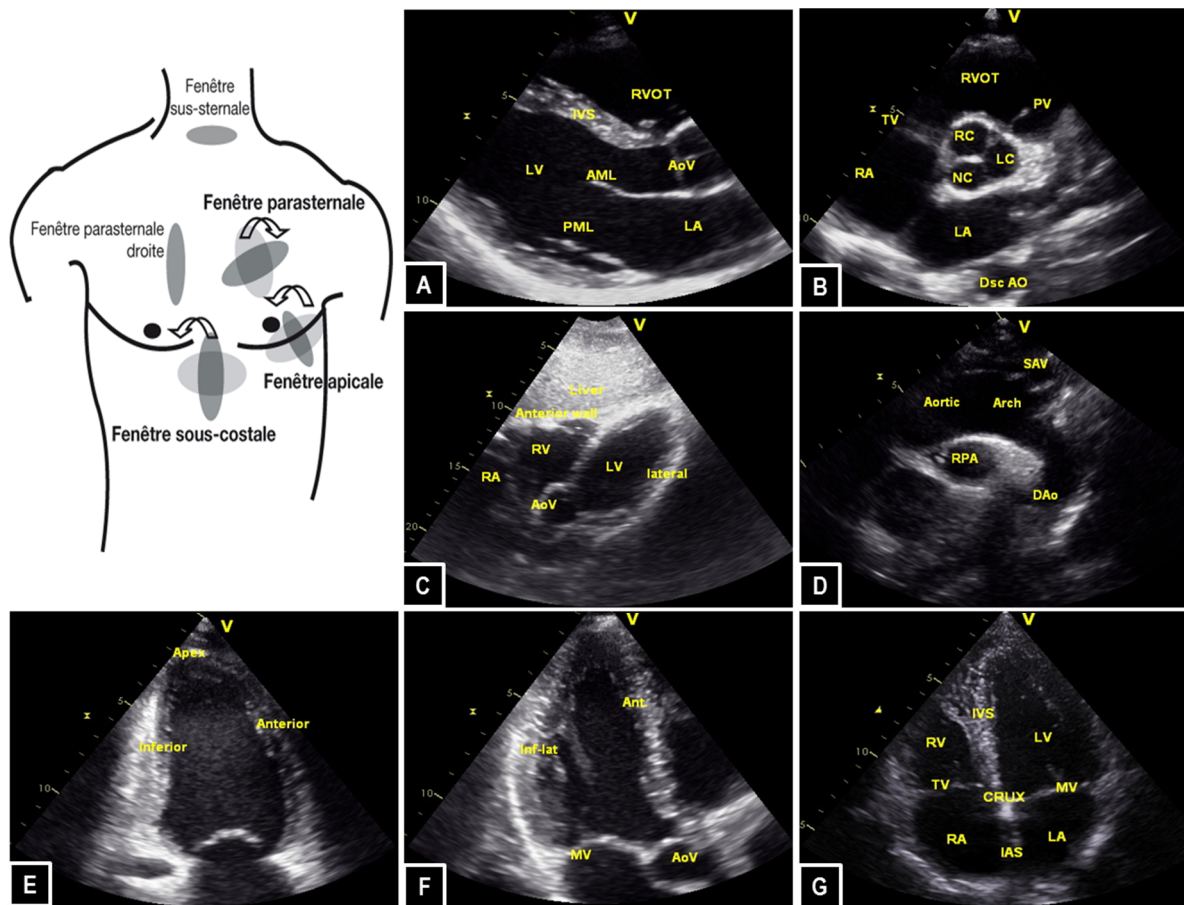


Figure 4-1 Exemples de fenêtres d'acquisition des images à l'échocardiographie Doppler
 A : Vue parasternale long-axe. B : Vue parasternale court-axe. C : Vue sous-xiphôïdienne/sous-costale. D : Vue suprasternale/sus-sternale. E : Vue apicale 2-chambre. F : Vue apicale 3-chambre. G : Vue apicale 4-chambre.
 Adapté de : http://jpmis2.free.fr/Divers/SFAR_2008/ca08/html/ca08_37/ca08_37.htm#44507 et http://www.wikiecho.org/wiki/Transducer_positions_and_views

4.2.1 Caractéristiques échocardiographiques d'une valve aortique bicuspidie

Une valve aortique bicuspidie possède différentes caractéristiques échocardiographiques qui peuvent permettre de l'identifier (Figure 4-2). La vue parasternale court-axe (valve vue du dessus) permet le plus souvent de définir la morphologie de la valve aortique. La valve aortique bicuspidie présente alors classiquement une ouverture en forme de bouche de poisson, lorsqu'elle est ouverte en systole (Figure 4-2, A) (32). En diastole, elle montre les deux feuillets fermés (Figure 4-2, B), mais elle peut être plus difficile à reconnaître, notamment s'il s'agit d'une bicuspidie avec un raphé. En effet, le raphé peut donner l'impression que la valve aortique est tricuspide lorsqu'elle est fermée en diastole (32). Lorsque les images le permettent, la vue parasternale long-axe et le mode M peuvent aussi être utiles pour diagnostiquer une BVA. La vue parasternale long-axe d'une valve aortique

bicuspide peut montrer une ouverture valvulaire en forme de dôme et des feuillets valvulaires ressemblant à des crochets ([Figure 4-2, C](#)) (32). En mode M, la ligne de fermeture de la valve peut apparaître excentrée puisque la valve est généralement asymétrique avec l'un de ses deux feuillets qui est plus gros que l'autre ([Figure 4-2, D](#)). Il peut parfois être difficile de déterminer la présence d'une BVA, lorsque la qualité des images n'est pas optimale ou encore si la valve aortique est très calcifiée (ex : difficulté à déterminer si une fusion des feuillets est due au raphé ou si la fusion est due à de la calcification) (29, 32). Enfin, certaines trouvailles échocardiographiques telles que la présence d'un jet d'IA excentrique, la présence d'une aorte ascendante dilatée ou encore la présence d'une coarctation de l'aorte peuvent aussi laisser suggérer la présence d'une BVA (23, 29). L'échocardiographie Doppler transœsophagienne utilise les mêmes principes que l'échocardiographie Doppler transthoracique à la différence que la sonde est introduite dans l'œsophage du patient pour faire l'acquisition des images. Étant donné que l'œsophage est accolé au cœur, l'échocardiographie transœsophagienne permet d'avoir des images de très bonne qualité et pourrait permettre dans certains cas d'avoir une meilleure sensibilité et spécificité pour la détection d'une BVA. L'échocardiographie Doppler va permettre de déterminer la morphologie de la valve dans la majorité des cas, mais d'autres modalités d'imagerie pourraient être nécessaires chez les patients dont la valve est trop calcifiée.

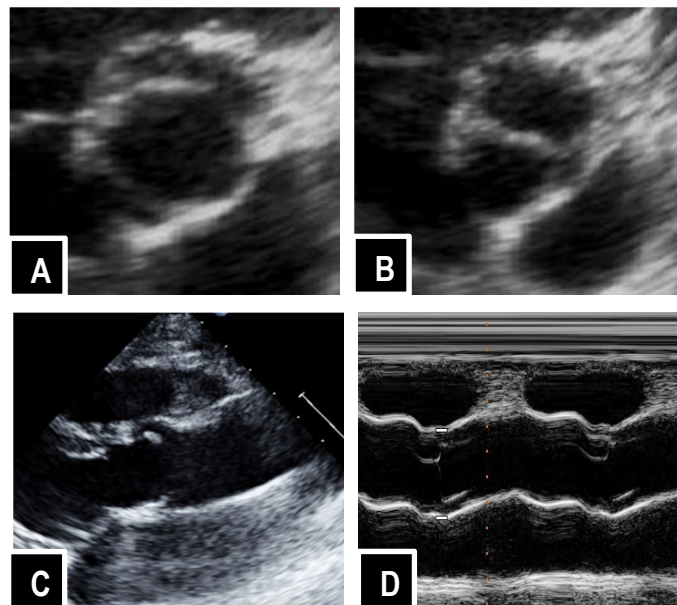


Figure 4-2 Images d'échocardiographie Doppler montrant une valve aortique bicuspide
A : valve aortique bicuspide en systole et en vue parasternale court-axe. **B** : Valve aortique bicuspide en diastole et en vue parasternale court-axe. **C** : Valve aortique bicuspide en vue parasternale long-axe. **D** : Valve aortique bicuspide en mode M.
 Tiré de : *laboratoire d'échocardiographie, équipe du Dr Philippe Pibarot*

4.2.2 Évaluation de la sténose aortique

Que la valve aortique soit bicuspide ou tricuspide, la sévérité de la SA est déterminée par l'évaluation de la sévérité hémodynamique (Figure 4-3). La SA provoque un rétrécissement progressif de l'ouverture de la valve ce qui va au fur et à mesure provoquer l'accélération du flot sanguin passant à travers la valve, augmenter le gradient de pression entre le VG et l'aorte et enfin, diminuer l'aire valvulaire aortique. Les quatre paramètres les plus couramment utilisés sont donc la vitesse transvalvulaire maximale (V_{\max}), le gradient de pression transvalvulaire moyen (ΔP_{moy}), l'aire valvulaire aortique (AVA) et l'aire valvulaire aortique indexée à la surface corporelle (AVAi) (Figure 4-4). La mesure et le calcul de chacun de ces critères proviennent d'équations dérivées de la mécanique des fluides (23).

L'échocardiographie Doppler demeure la méthode de référence pour l'évaluation de la SA, mais elle peut présenter certains aspects techniques qui peuvent comporter des défis dans l'évaluation de la sévérité et qui pourraient conduire à une sous-estimation ou à une surestimation de la sévérité de la SA. Ces points seront abordés dans les sections spécifiques à chacun des critères hémodynamiques.

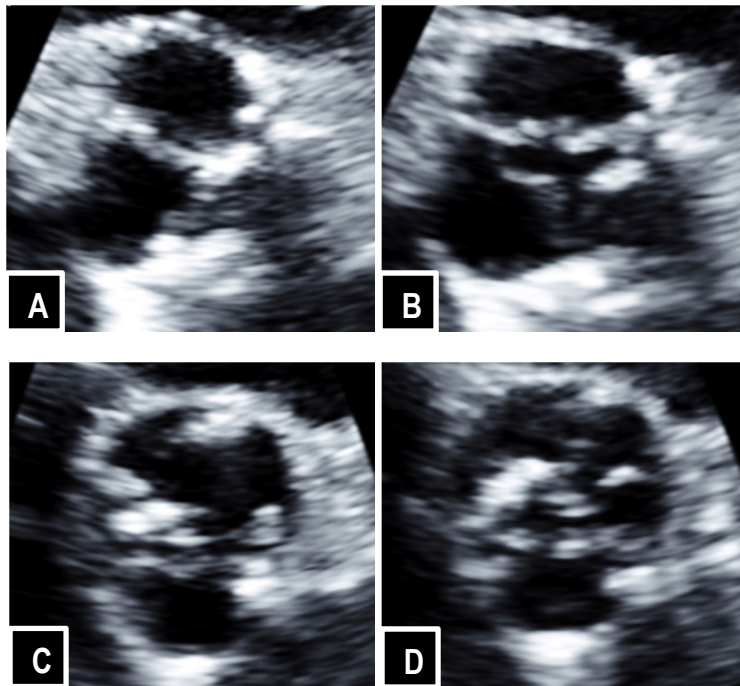


Figure 4-3 Valves aortiques sténosées en vue parasternale court-axe
A : Valve tricuspide en diastole. B : Valve tricuspide en systole. C : Valve bicuspide en diastole. D : Valve bicuspide en systole.

Noter la calcification importante des deux valves aortiques, avec des dépôts de calcium surtout localisés au niveau des bords libres des feuillets. L'orifice valvulaire est par ailleurs fortement réduit.

Tiré de : *laboratoire d'échocardiographie, équipe du Dr Philippe Pibarot*

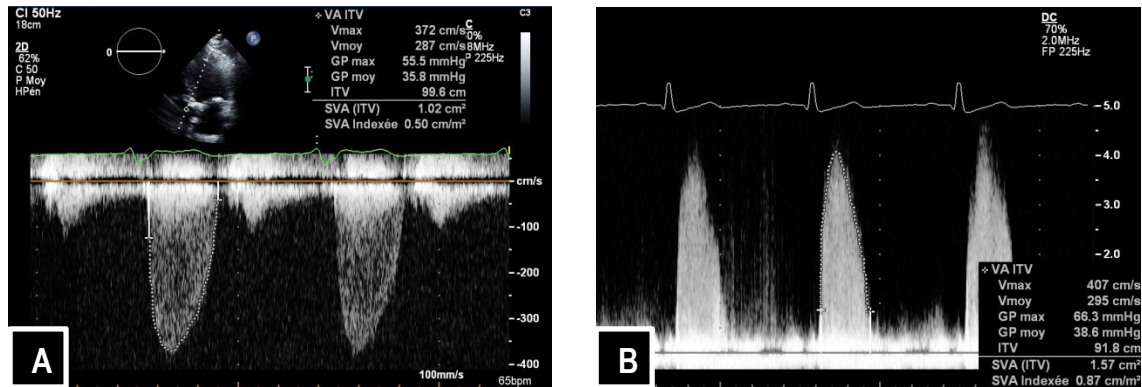


Figure 4-4 Mesure de la vitesse transvalvulaire maximale, du gradient de pression transvalvulaire moyen et de l'aire valvulaire aortique pour évaluer la sévérité de la sténose aortique

A : vue apicale. B : vue parasternale droit.

Tiré de : *laboratoire d'échocardiographie, équipe du Dr Philippe Pibarot*

4.2.2.1 La vitesse transvalvulaire maximale

La vitesse transvalvulaire maximale (V_{\max}), mesurée en mètres par seconde (m/s) dans l'aorte, représente la vitesse maximale à laquelle le sang passe à travers la valve aortique en systole. Elle est mesurée à l'aide du Doppler continu et a l'avantage d'être reproductible et fiable. Il s'agit d'une mesure facile à obtenir, avec une faible variabilité interobservateur et intraobservateur (140). Cependant, elle est hautement dépendante du débit sanguin donc la V_{\max} pourrait être sous-estimée chez certains patients avec un faible débit (140). Par ailleurs, il est important que le Doppler soit parfaitement parallèle au flot sanguin pour capter la vitesse maximale sinon, cette dernière pourrait sous-estimer la sévérité de la SA. En outre, étant donné que les jets aortiques peuvent présenter des degrés d'excentricité variable, il faut veiller à investiguer l'ensemble des fenêtres échocardiographiques pour s'assurer d'acquérir la V_{\max} la plus importante (141).

4.2.2.2 Le gradient de pression transvalvulaire

Le gradient de pression transvalvulaire (ΔP), mesuré en millimètres de mercure (mmHg), représente le différentiel de pressions entre le VG et l'aorte, de part et d'autre de la valve aortique. Le ΔP se traduit par deux mesures : le gradient de pression transvalvulaire maximal (ΔP_{\max}) et le gradient de pression transvalvulaire moyen (ΔP_{moy}). Il est mesuré à l'aide du Doppler continu et possède les mêmes avantages et les mêmes limites que la V_{\max} , c'est-à-dire une très bonne variabilité

interobservateur et intraobservateur, une mesure facilement réalisable, fiable et très reproductible. Cependant, cette mesure est dépendante du débit sanguin (140). Tout comme pour la V_{max} , il faut s'assurer que le Doppler soit aligné et bien parallèle au flot sanguin pour capter le maximum de gradient et donc ne pas sous-estimer la sévérité de la SA. Il faut également faire attention aux accélérations dans la chambre de chasse du VG (CCVG) qui peuvent au contraire surestimer la sévérité de la SA. Enfin, l'hypertension artérielle systémique peut sous-estimer et masquer la sévérité de la SA. Il est donc important de traiter et de contrôler cette hypertension artérielle avant d'effectuer une nouvelle évaluation de la SA par échocardiographie (140).

Le calcul du ΔP dérive de l'équation de Bernoulli simplifiée qui utilise la mesure de la V_{max} :

$$\Delta P = 4 \times V_{max}^2$$

4.2.2.3 L'aire valvulaire aortique

L'aire valvulaire aortique (AVA), mesurée en cm^2 , représente l'aire effective du passage du sang à travers la valve. Elle est calculée selon l'équation de continuité qui stipule que le volume de sang passant dans la CCVG est égal au volume de sang qui passe dans l'orifice de la valve aortique, donc :

$$VE_{CCVG} = VE_{valve\ aortique}$$

$$aire_{CCVG} \times ITV_{CCVG} = aire_{valve\ aortique} \times ITV_{valve\ aortique}$$

$$aire_{valve\ aortique} = AVA = \frac{aire_{CCVG} \times ITV_{CCVG}}{ITV_{valve\ aortique}} = \frac{VE_{CCVG}}{ITV_{valve\ aortique}}$$

Où VE_{CCVG} est le volume d'éjection mesuré dans la chambre de chasse, VE_{aorte} est le volume d'éjection mesuré dans l'aorte, $aire_{CCVG}$ est l'aire de l'anneau de la valve aortique calculé à partir du diamètre de la CCVG, ITV_{CCVG} est l'intégrale temps-vélocité mesurée dans la CCVG et ITV_{aorte} est l'intégrale temps-vélocité mesurée dans l'aorte.

L'AVA reflète la sévérité intrinsèque de la sténose, mais présente aussi le désavantage d'être dépendant du débit bien qu'un peu moins que la V_{max} et le ΔP_{moy} . Un bas débit pourrait en effet surestimer la sévérité de la SA par l'AVA, car le débit ne serait pas assez fort pour induire l'ouverture complète de la valve (140). En outre, l'AVA est plus susceptible d'être source d'erreurs de mesure étant donné qu'elle nécessite la mesure de plusieurs autres variables dans son calcul. Il faut donc être prudent dans l'interprétation de la SA grâce à la mesure de l'AVA, car elle peut être

source d'erreurs. Parmi les mesures cruciales, on peut citer la mesure du diamètre de la CCVG qui permet de calculer l'aire de l'anneau aortique selon la formule $\left(\pi \times \left[\frac{\text{Diamètre CCVG}}{2}\right]^2\right)$. Un diamètre de la CCVG sous-estimé entraîne une sous-estimation de l'aire de l'anneau aortique (sous-estimation qui peut être amplifiée vu que la CCVG est élevée au carré), puis une sous-estimation de l'AVA et une surestimation de la sévérité de la SA. De plus, il est important que la CCVG soit mesurée à l'insertion des feuillets de la valve aortique dans l'anneau aortique et que l'angle d'interrogation du Doppler soit adéquat lors de la mesure des intégrales temps-vélocité (veiller à l'alignement du Doppler avec le flot sanguin et éviter les zones d'accélération pour la mesure de l'intégrale temps-vélocité de la CCVG) (23, 140).

4.2.2.4 L'aire valvulaire aortique indexée par la surface corporelle

L'aire valvulaire aortique indexée par la surface corporelle (AVAi), mesurée en cm²/m², permet d'obtenir l'aire effective d'ouverture de la valve aortique, mais corrigée pour la surface corporelle du patient. Il s'agit d'un critère important puisque l'AVA brute peut surestimer la sévérité de la sténose chez certains patients, notamment les patients avec une petite surface corporelle (140).

4.2.2.5 Grades et seuils de sévérité

La sévérité de la SA peut être gradée selon trois stades : léger, modéré et sévère. Pour chacun de ces stades, des valeurs seuils sont disponibles pour chacun des critères hémodynamiques (7, 10) (Table 4-1).

Table 4-1 Seuils déterminant le grade de sévérité de la sténose aortique pour chacun des critères de sévérité hémodynamique
Adapté de : (7) et (10)

Critères de sévérité	Sténose légère	Sténose modérée	Sténose sévère
Vélocité transvalvulaire maximale, en m/s	2.0 – 2.9	3.0 – 3.9	≥ 4.0
Gradient de pression transvalvulaire moyen, en mmHg	< 20	20 – 39	≥ 40
Aire valvulaire aortique (AVA), en cm ²	> 1.5	1.0 – 1.5	≤ 1.0
AVA indexée par la surface corporelle, en cm ² /m ²	> 0.85	0.6 – 0.85	≤ 0.6

4.2.3 Évaluation de la calcification valvulaire aortique

En plus d'évaluer la sévérité hémodynamique, l'échocardiographie Doppler permet aussi de grader la calcification valvulaire de manière semi-quantitative. Cette méthodologie provient de la

description de *Rosenhek et al.* (142) qui ont instauré quatre grades de calcification valvulaire à l'échocardiographie : grade 1, pas de calcification ; grade 2, calcification légère (petits spots isolés) ; grade 3, calcification modérée (régions larges et multiples) ; et grade 4, calcification sévère (épaississement et calcification étendus sur tous les feuillets valvulaires) (142) (Figure 4-5). Cette estimation visuelle de la calcification est bien corrélée avec la sévérité hémodynamique de la maladie. Il s'agit d'un indice de sévérité de l'atteinte valvulaire utile même si elle présente des limites puisqu'il s'agit d'une mesure soumise à un certain degré de subjectivité, semi-quantitative et qui ne permet pas de différencier la calcification de la fibrose qui a également un rôle à jouer dans la SA. En effet, les zones échogènes sur la valve correspondent majoritairement à de la calcification, mais il n'est pas exclu que de la fibrose puisse également être captée sans qu'elle soit différenciable du calcium.

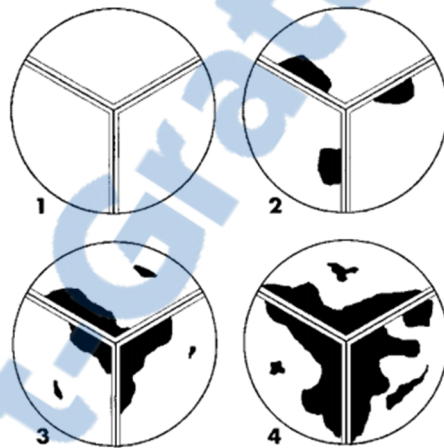


Figure 4-5 Schémas des différents degrés de calcification de la valve aortique
Grade 1 (1) : pas de calcification. Grade 2 (2) : calcification légère avec de petites régions de calcification isolées. Grade 3 (3) : calcification modérée avec des régions larges et multiples de calcification. Grade 4 (4) : calcification sévère avec une calcification étendue sur tous les feuillets de la valve.

Tiré de : (143)

4.2.4 Limites et inconvénients de l'échocardiographie Doppler

La qualité des images peut être sous-optimale chez des patients non échogènes comme les patients obèses, les patients trop maigres dont les côtes pourraient gêner la prise d'images et créer des artéfacts, les patients âgés ou encore les patients avec une maladie pulmonaire. La qualité des images et des plans de coupe peut aussi varier dépendamment de l'expérience du technologue. Une qualité sous-optimale peut rendre impossible la détermination du phénotype de la valve et peut augmenter le risque d'erreurs de mesure.

4.3 La tomodensitométrie

La tomodensitométrie et l'imagerie par résonance magnétique (abordée dans la *section 4.4*) sont deux méthodes d'imagerie complémentaires à l'échocardiographie Doppler dans l'évaluation de la SA. En effet, ces deux techniques sont utiles pour évaluer la valve aortique dans les cas où l'échocardiographie Doppler n'est pas concluante ou pour approfondir l'investigation.

La tomodensitométrie, également appelée scanner, TACO (pour Tomographie Axiale Calculée par Ordinateur) ou CT scan (CT pour *Computed Tomography*), est une technique d'imagerie utilisant le principe des rayons X. Cette technique produit des images sur une échelle de gris qui traduit l'absorption des rayons X par les tissus qui ont des densités différentes. Les os apparaissent en blanc, l'air apparaît en noir, tandis que les muscles et le sang apparaissent sous différentes nuances de gris. Le patient est couché sur le dos, sur une table coulissante qui est insérée dans le scanner de forme cylindrique dans lequel il est balayé par une source rotative de rayons X et qui permet par la suite de faire l'acquisition d'images en coupes transversales (23). La tomodensitométrie produit des coupes d'images « en tranches » reconstruites par ordinateur en structures anatomiques de 2-dimension ou 3-dimension. En fonction de l'indication, la tomodensitométrie peut être faite sans contraste ou avec injection de produit de contraste à base d'iode. L'injection de produit de contraste iodé est particulièrement utile pour bien différencier des structures dont les contrastes sont faibles tels que les cavités cardiaques ou les structures vasculaires. Le composé iodé présente la capacité d'absorber les rayons X émis par l'appareil de tomodensitométrie ce qui permet d'avoir un meilleur contraste et de mieux visualiser et différencier les différents organes et structures. Les organes absorbant l'iode apparaissent plus « blancs » sur les images.

La tomodensitométrie est la méthode de référence pour détecter et mesurer la calcification que ce soit au niveau des coronaires (indication classique) ou au niveau valvulaire. Les images tomodensitométriques du cœur peuvent donc servir à mesurer la calcification valvulaire aortique (CVA). Cette modalité d'imagerie non invasive, reproductible et précise permet d'ajouter une valeur incrémentale à l'évaluation de la sévérité étant donné qu'elle permet d'évaluer la sévérité anatomique, c'est-à-dire la sévérité de l'atteinte structurelle de la valve, en fournissant un score de calcification valvulaire. Elle nécessite d'être faite avec un suivi par électrocardiogramme (ECG) et a une reproductibilité inter-scan >90 % (23, 144, 145). La tomodensitométrie présente une excellente résolution spatiale et un temps d'acquisition rapide. C'est une alternative à l'IRM chez les patients avec pacemaker ou défibrillateur. Elle présente une sensibilité de 94 % et une spécificité de 100 % pour détecter la BVA (139), et en plus de mesurer la calcification valvulaire aortique, elle permet

l'obtention des mesures les plus précises (haute résolution spatiale) du diamètre de l'aorte dans toute sa longueur (32).

4.3.1 Mesure de la calcification valvulaire aortique

La mesure de la CVA par tomodensitométrie peut être faite selon plusieurs méthodes. La calcification peut être mesurée de manière volumétrique, mais dans le cadre du projet de ce mémoire, la méthode décrite par *Agatston et al.* (146) a été utilisée. Brièvement, la méthode d'Agatston exprime la calcification valvulaire aortique sous la forme d'un score de calcification, en unités arbitraires (UA). Ce score définit la calcification comme étant 4 pixels adjacents ayant une densité supérieure à 130 unités Hounsfield (146).

Le patient subit une tomodensitométrie sans injection de produit de contraste pour obtenir des coupes d'images sur toute l'épaisseur de la valve aortique. Ces images vont être analysées par un logiciel semi-automatique. Ce dernier sélectionne toutes les zones de calcification définies selon la méthode d'Agatston. Le technologue en radiologie va ensuite sélectionner parmi les zones de calcification, les lésions d'intérêt, c'est-à-dire les lésions au niveau de la valve aortique. Les scores de calcification de chaque lésion et de chaque coupe de la valve aortique sont additionnés pour permettre d'obtenir le score de calcification global de la valve aortique (Figure 4-6).



Figure 4-6 Mesure de la calcification valvulaire aortique par tomodensitométrie

A : Image du cœur obtenue par tomodensitométrie. **B** : régions de calcification déterminées selon la méthode d'Agatston et sélectionnées en jaune. **C** : sélection des régions de calcification de la valve aortique en rose pour calculer le score de calcification global de la valve.

Tiré de : *laboratoire d'échocardiographie, équipe de recherche du Dr Philippe Pibarot*

Le score de CVA obtenu est exprimé en unités arbitraires (UA) et peut être indexé à la surface de l'anneau aortique pour tenir compte des différences de taille inter-individus en termes d'anneau aortique. Le score de calcification indexé se traduit alors par la densité de calcification valvulaire aortique (CVAd), exprimé en UA/cm² (Figure 4-7).

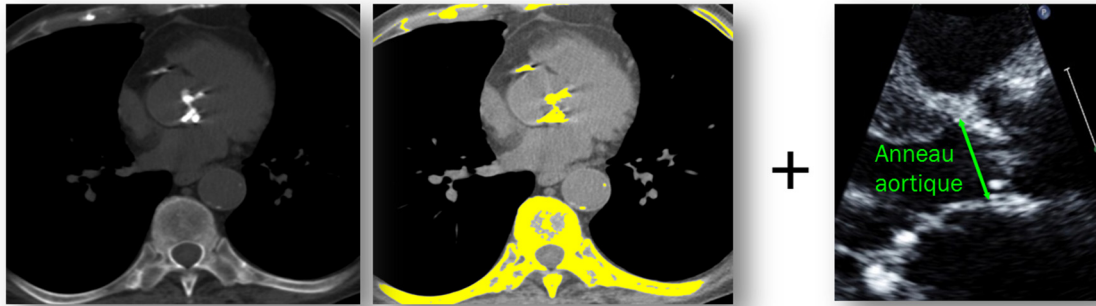


Figure 4-7 Mesure de la calcification valvulaire aortique par tomographie et indexation par la surface de l'anneau aortique mesurée par échocardiographie Doppler

Tiré de : *laboratoire d'échocardiographie, équipe de recherche du Dr Philippe Pibarot*

4.3.2 Seuils de calcification déterminant une sténose aortique sévère

Des valeurs de CVA et de CVAd définissant une SA sévère ont été récemment validées et publiées par *Clavel et al. (147)*, et peuvent donc être utilisées pour déterminer si une SA est sévère d'un point de vue anatomique. Des scores de CVA et de CVAd sont disponibles pour les hommes et pour les femmes ([Table 4-2](#)).

Table 4-2 Seuils de calcification valvulaire aortique déterminant une SA sévère

Tiré de : *(147)*

	Hommes	Femmes
Calcification valvulaire aortique (CVA), UA	2065	1274
CVA indexée par la surface de l'anneau aortique, UA/cm²	476	292

4.3.3 Mesure de l'aire valvulaire aortique

La tomographie est une modalité d'imagerie permettant également de mesurer l'aire valvulaire aortique (AVA). L'AVA obtenue à l'échocardiographie Doppler par l'équation de continuité est la méthode de référence pour le calcul de l'AVA. Cependant, il peut être difficile chez certains patients d'avoir une AVA fiable pour des raisons techniques ou de qualité d'images. La tomographie peut alors s'avérer utile. Elle utilise la méthode de la planimétrie qui consiste à tracer les contours de l'ouverture de la valve pour trouver l'AVA anatomique (*148*). Cette dernière diffère de l'AVA obtenue par l'équation de continuité qui reflète quant à elle l'AVA effective. *Pouleur et al. (148)* montrent qu'il existe une bonne corrélation entre l'AVA obtenue par planimétrie et l'AVA obtenue par l'équation de continuité. Cependant, l'AVA obtenue par

tomodensitométrie peut être différente de celle obtenue par échocardiographie. En effet, la tomodensitométrie et l'échocardiographie utilisent deux méthodes de mesure différentes. La tomodensitométrie mesure l'AVA par planimétrie ce qui permet d'obtenir l'AVA anatomique. Cette dernière est obtenue en traçant l'ouverture de la valve, c'est-à-dire le contour de l'orifice valvulaire en systole ; tandis qu'à l'échocardiographie Doppler, on se sert de l'équation de continuité qui tient compte des paramètres hémodynamiques autour de la valve pour calculer l'AVA effective. Par contre, la mesure de l'AVA par tomodensitométrie nécessite l'injection d'un produit de contraste et ne peut pas être une méthode de mesure d'AVA courante à cause des radiations émises. Elle peut tout de même être utile chez les patients avec une faible échogénicité, une AVA non fiable pour des raisons techniques à l'échocardiographie ou qui laisse planer le doute quant à la sévérité de la SA. Les valeurs seuils à utiliser pour déterminer la sévérité de l'AVA devraient par contre être différentes de ceux utilisés en échocardiographie ; les seuils devraient être spécifiques à la tomodensitométrie.

4.3.4 Limites et inconvénients

La tomodensitométrie est une excellente méthode pour mesurer la calcification. Cependant, elle présente l'inconvénient d'exposer les patients à des radiations (rayons X) et donc peut augmenter le risque de développer un cancer. Cela peut devenir particulièrement problématique chez les patients plus jeunes qui sont susceptibles de passer de nombreuses tomodensitométries au cours de leur vie, et ce pour diverses indications. La dose de radiations émises est variable et dépend de plusieurs paramètres tels que le protocole utilisé ou la nécessité d'injecter un produit de contraste. Pour la mesure d'un score de calcification, la dose de radiations est d'environ 2-4 mSv (149). Par ailleurs, il est important de mentionner qu'il existe également un risque relié à la néphrotoxicité du produit de contraste dont l'injection est nécessaire pour les mesures d'AVA. D'un point de vue technique, la tomodensitométrie est une modalité d'imagerie qui présente une bonne résolution spatiale, mais une résolution temporelle assez limitée (148).

4.4 L'imagerie par résonance magnétique

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) cardiaque est une autre modalité d'imagerie non invasive. L'appareil d'IRM ressemble beaucoup à celui de la tomodensitométrie avec sa table coulissante qui permet d'insérer le patient dans un tube cylindrique. Lors de l'examen, le patient est couché et un électrocardiogramme (utile pour la synchronisation avec la prise d'images) et une antenne sont posés sur le thorax du patient. Cette technique d'imagerie combine l'utilisation d'un puissant champ magnétique et d'ondes radio pour effectuer l'acquisition des images. Sous l'effet du

puissant champ magnétique, les atomes d'hydrogène contenus dans le corps humain s'alignent dans la même direction, ils sont ensuite temporairement stimulés par des ondes radio, puis à l'arrêt de cette stimulation, ils vont restituer l'énergie accumulée sous la forme d'un signal qui sera capté et traité par ordinateur. L'IRM est une modalité d'imagerie qui permet de couvrir toutes les vues cardiaques sans émettre de radiations et de faire une bonne évaluation du flot (150).

4.4.1 Utilité et applications de l'imagerie par résonance magnétique

L'examen d'IRM est particulièrement utile et bon pour évaluer la fonction myocardique, la viabilité du myocarde, l'évolution et le suivi des volumes cardiaques, la fraction d'éjection ou encore l'évolution de la taille et de la masse ventriculaire (23). En outre, l'injection d'un liquide de contraste, le gadolinium, durant l'examen peut permettre d'accentuer le contraste et de mieux visualiser certaines régions du cœur comme les cicatrices d'infarctus. L'IRM permet également la détection et la quantification de la fibrose myocardique, un élément important à évaluer puisqu'elle peut altérer la fonction myocardique (150).

En termes d'évaluation de la valve aortique, l'IRM présente 100 % de sensibilité et 95 % de spécificité pour détecter une BVA (151). Elle peut détecter et quantifier une SA (zone de turbulence du flot sanguin détectée par IRM) et possède une bonne corrélation avec le Doppler pour l'évaluation de la SA (152). Elle peut évaluer les ΔP et déterminer l'AVA par planimétrie d'un patient atteint de SA. Pour les IA, elle est particulièrement utile pour mesurer les volumes ventriculaires et régurgitants. Son principal intérêt reste cependant l'évaluation des répercussions des valvulopathies sur la fonction ventriculaire (dilatation du ventricule et développement de fibrose). Enfin, les images d'IRM peuvent également permettre de faire des mesures de l'aorte ascendante (32) et ainsi permettre un suivi des dimensions en cas de dilatation, cela même si la tomodensitométrie reste la méthode classique et la méthode la plus précise pour cette dernière indication. L'une des applications particulièrement intéressantes en IRM pour évaluer l'aortopathie liée à la BVA est la possibilité d'évaluer le flot sanguin par IRM 4-dimension. Cette méthode permet d'étudier les turbulences et les vortex créés par la valve aortique bicuspidée, leurs impacts dans la détermination du type de dilatation aortique et les zones de la paroi aortique particulièrement touchées et fragilisées par ces stress hémodynamiques (23, 153).

4.4.2 Limites et inconvénients

L'IRM est une méthode particulièrement intéressante et importante pour l'évaluation de la fonction, de la taille, de la masse et des volumes ventriculaires. Elle présente cependant de nombreuses

limitations et inconvénients. En effet, l'IRM présente plusieurs contre-indications telles que le port d'un stimulateur cardiaque/pacemaker (même si de nouvelles générations de pacemakers sont maintenant compatibles avec l'IRM), le port d'un clip neurologique et la présence de fragment métallique dans le corps. Il faut également être prudent chez les patients présentant une insuffisance rénale et chez qui l'IRM avec injection de produit de contraste, le gadolinium, peut être contre-indiqué étant donné que ce dernier est associé à un risque de fibrose néphrogénique systémique, une maladie rare, mais potentiellement mortelle, caractérisée par le développement de fibrose sur différents organes. Par ailleurs, l'appareil d'IRM est également limité par la taille du tube dans lequel passent les patients : les patients obèses ne peuvent pas tous y pénétrer ; et les personnes souffrant de claustrophobie ne tolèrent pas non plus cet examen. L'examen peut être difficile pour certains patients plus âgés et fragiles puisque l'examen (temps d'acquisition des images) peut durer plus d'une heure durant laquelle les patients ont des périodes où ils doivent rester en apnée. En outre, l'IRM possède une faible résolution temporelle (plus faible que l'échocardiographie), mais n'est heureusement pas limitée par ses fenêtres d'interrogation. L'examen est aussi très coûteux et la disponibilité peut être limitée dans certains centres (150).

4.5 Spécificité et sensibilité des différentes modalités d'imagerie pour la détection de la bicuspidie valvulaire aortique

Les différentes modalités d'imagerie utilisables pour évaluer la morphologie de la valve aortique présentent des niveaux de spécificité et de sensibilité variables. La [Table 4-3](#) récapitule la spécificité et la sensibilité de l'échocardiographie Doppler, la tomodensitométrie et l'IRM dans la détection d'une BVA. L'échocardiographie Doppler présente une spécificité et une sensibilité variables pour la détection d'une BVA. La spécificité et la sensibilité dépendent beaucoup de la qualité des images, des fenêtres disponibles pour l'évaluation et de l'étendue des calcifications potentielles sur la valve. La tomodensitométrie présente une bonne spécificité et une bonne sensibilité pour la détection d'une BVA. Cependant, l'évaluation de la morphologie peut être plus difficile lorsque la valve aortique est sévèrement calcifiée et qu'elle ne permet pas de faire la différence entre une TVA (avec une fusion des feuillets causée par de la calcification) et une BVA (avec de la calcification au niveau du raphé de la valve). Quant à l'IRM, en plus d'avoir une bonne spécificité et une bonne sensibilité, elle est un peu moins affectée par la calcification de la valve. Généralement, le suivi des mouvements de la valve (en systole et en diastole) et de son ouverture permet de définir la morphologie de la valve aortique. La BVA apparaît généralement avec une ouverture en forme d'ellipse à l'IRM.

Table 4-3 Comparaison de la spécificité et de la sensibilité de l'échocardiographie Doppler, de la tomodensitométrie et de l'imagerie par résonance magnétique pour la détection d'une bicuspidie valvulaire aortique

	Spécificité	Sensibilité
Échocardiographie Doppler (137-139)	60-96 %	76-92 %
Tomodensitométrie (139)	100 %	94 %
Imagerie par résonance magnétique (151)	95 %	100 %

5 Problématiques liées à l'évaluation de la sévérité de la sténose aortique

5.1 Discordance des critères hémodynamiques à l'échocardiographie Doppler

Environ 30 % des patients évalués par échocardiographie Doppler présentent une discordance entre les paramètres hémodynamiques évaluant la sévérité d'une SA (11, 147). Généralement, la discordance survient entre le gradient de pression transvalvulaire moyen (ΔP_{moy}) qui va indiquer une SA de grade modérée/non sévère (<40 mmHg) et une aire valvulaire aortique (AVA) qui va indiquer une SA de grade sévère ($\leq 1 \text{ cm}^2$). Les discordances retrouvées ont plusieurs explications potentielles.

La première cause possible est l'erreur de mesure qu'il faut exclure comme possibilité en premier lieu. En effet, dans le cas de l'AVA qui dérive de l'équation de continuité (*section 4.2.2.3*), il y a plusieurs sources d'erreurs de mesure potentielles étant donné qu'elle nécessite l'acquisition et la mesure de plusieurs paramètres. Plus le nombre de mesures à acquérir est grand, plus le risque d'erreur augmente. Une mesure cruciale est celle de la chambre de chasse du VG (CCVG). En cas de sous-estimation, elle pourrait expliquer la présence d'une AVA plus petite, car une sous-estimation de la mesure du diamètre de la CCVG entraîne une plus petite aire de l'anneau aortique, d'autant plus qu'elle dérive d'une fonction exposée au carré $\left(\pi \times \left[\frac{\text{diamètre de la CCVG}}{2}\right]^2\right)$. L'erreur potentielle peut donc être majorée et conduire à la sous-estimation du volume d'éjection systolique et en bout de ligne à une AVA diminuée et sous-estimée. Par ailleurs, lors de la mesure de l'intégrale temps-vélocité dans la CCVG avec le Doppler, l'alignement du Doppler avec le flot sanguin est également important pour ne pas sous-estimer le volume d'éjection et donc l'AVA. L'alignement du Doppler est également important pour la mesure du ΔP_{moy} pour ne pas sous-estimer la sévérité de la SA. Il est aussi très important d'investiguer toutes les fenêtres échocardiographiques afin de ne pas manquer le ΔP_{moy} maximal et donc la véritable sévérité de la SA. Le ΔP_{moy} maximal pourrait se trouver dans une fenêtre échocardiographique moins classique telle qu'en vue parasternale droit.

Une fois les erreurs de mesure exclues comme potentielle source de discordance, il est important deuxièmement de s'affranchir de l'effet de la surface corporelle. En effet, l'AVA peut surestimer la sévérité de la SA chez une personne ayant une petite surface corporelle, d'où la nécessité d'indexer

l'AVA par la surface corporelle (AVA_i) pour corriger la sévérité. Une personne ayant une petite surface corporelle peut présenter une AVA à 1 cm², synonyme de SA sévère, mais qui une fois indexée par la surface corporelle peut apparaître suffisante pour les besoins physiologiques et la corpulence de la personne (AVA_i non sévère). Au contraire, l'utilisation de l'AVA_i chez les patients avec une forte corpulence et une grande surface corporelle tels que les patients obèses doit être prudente, car elle risque de sur-indexer l'AVA et donc de surestimer la sévérité de la SA chez ces derniers. Chez ces patients, l'utilisation de l'AVA serait plus appropriée.

La troisième cause potentielle de discordances est la discordance inhérente aux seuils de sévérité des paramètres hémodynamiques. En effet, les valeurs seuils inscrites dans les guides de pratique pour les différents critères hémodynamiques ne concordent pas entre eux pour un degré de sévérité donné. Ainsi, un ΔP_{moy} de 40 mmHg indiquant une SA sévère ne correspond pas à une AVA de 1 cm². En réalité, un ΔP_{moy} à 40 mmHg équivaut à une AVA autour de 0,8 cm². Par ailleurs, l'utilisation de valeurs seuils pour déterminer le grade de sévérité de la SA est nécessaire dans la pratique clinique et dans la prise de décision thérapeutique, mais présente néanmoins la limite que ce sont des seuils, c'est-à-dire des valeurs fixes. La présence d'une AVA à 1 cm² et d'un ΔP_{moy} à 39 mmHg serait techniquement à définir comme étant d'une sévérité discordante, néanmoins cliniquement, la SA serait considérée comme sévère.

Enfin, les discordances peuvent être reliées à la présence d'un bas débit chez le patient, c'est-à-dire la présence d'un volume d'éjection indexé par la surface corporelle <35 ml/m². Le ΔP est une fonction carrée du débit donc une baisse du débit entraîne une baisse du ΔP et conduit à une sous-estimation du ΔP . Par ailleurs, la baisse du débit cause une baisse de la pression exercée par le sang sur les feuillets de la valve aortique ce qui peut induire une ouverture incomplète de la valve. La baisse du débit contribue donc possiblement à un ΔP sous-estimé (« normalisation » du ΔP , car le débit est incapable de générer un ΔP) et à une AVA sous-estimée (« pseudo-sévérification » de l'AVA étant donné que le débit ne permet pas une ouverture complète de la valve et donc résulte en une AVA réduite). Cette diminution du débit peut être causée par une diminution de la fraction d'éjection du VG en-dessous de 50 % (SA à bas débit et bas gradient « classique »), c'est-à-dire que la capacité de contraction et la fonction systolique du VG sont altérées et diminuées. En outre, elle peut aussi être présente avec une fraction d'éjection préservée, supérieure à 50 % (SA à bas débit et bas gradient « paradoxale »). Dans ce dernier cas, la fraction d'éjection du VG est conservée, voire même supranormale, mais le bas débit s'explique par la présence d'un VG hypertrophié avec des parois épaissies qui réduisent la taille de la cavité du VG et sa capacité à recevoir du sang. Le volume de sang contenu et éjecté du VG étant petit, cela se traduit par une baisse du débit.

L'épaississement des parois est provoqué par la surcharge de pression chronique exercée par la SA, mais peut aussi s'expliquer par une compliance artérielle diminuée, la présence d'hypertension artérielle ou encore par une augmentation de la résistance vasculaire. La présence de maladies artérielles concomitantes peut contribuer à la discordance en sous-estimant le ΔP , car le différentiel de pression entre le VG et l'aorte est diminué.

5.2 Facteurs modulant la relation entre la calcification valvulaire aortique et la sévérité hémodynamique de la SA

La calcification est une des modifications pathologiques qui influence le plus grandement l'hémodynamie de la valve aortique et la progression de la SA (14, 154). Étant donné qu'elle reflète la sévérité anatomique, c'est-à-dire l'atteinte structurelle de la valve, il est tout à fait logique de vouloir compter sur cet indice pour tenter de corroborer la sévérité hémodynamique de la SA. De nombreuses études ont démontré que la calcification valvulaire aortique (CVA) mesurée par tomодensitométrie était bien corrélée à la sévérité hémodynamique de la SA (12-15) et des seuils de CVA définissant une SA sévère sont désormais disponibles et peuvent servir à résoudre les cas discordants et à stratifier le risque chez les patients atteints de SA (147, 155). Cependant, différents facteurs peuvent moduler et influencer la relation entre la sévérité hémodynamique définie par échocardiographie Doppler et la CVA évaluée par tomодensitométrie.

5.2.1 Impact du sexe

L'intérêt de l'étude du sexe en relation avec la CVA déterminée par tomодensitométrie s'est particulièrement accru dans les dernières années depuis qu'*Aggarwal et al.* (156) ont montré que la relation entre la sévérité hémodynamique et la CVA était différente entre les hommes et les femmes. Pour une même sévérité hémodynamique de SA, les femmes présentent un score de CVA inférieur à celui des hommes. En d'autres termes, les femmes ont besoin d'une moins grande charge calcique pour atteindre une même sévérité hémodynamique que les hommes. Cette différence persiste même si la CVA est indexée par la surface corporelle ou par la taille de l'anneau aortique qui sont plus petites chez les femmes. La calcification pourrait apparaître plus tôt chez les hommes que chez les femmes (6, 62) ou être le processus prédominant dans la SA chez ces derniers. Pour tenir compte de cette différence entre les hommes et les femmes, les seuils de sévérité déterminant une SA sévère sont disponibles sous forme de score de CVA brut et sous forme de score de CVA indexé par la surface de l'anneau aortique. Les seuils de CVA sévère pour les femmes sont donc inférieurs à ceux des hommes (*section 4.3.2 ; Table 4-2*).

5.2.2 Impact de la localisation du calcium

La localisation du calcium sur la valve est un autre facteur qui pourrait interférer et influencer la relation entre la CVA et la sévérité hémodynamique. En effet, dépendamment de la localisation du calcium sur la valve, les propriétés hémodynamiques de la valve pourraient être plus ou moins altérées.

La localisation de la calcification peut être vue d'abord d'un point de vue histologique, c'est-à-dire la localisation du calcium au niveau des couches tissulaires de la valve, ou d'un point de vue anatomique, c'est-à-dire la localisation du calcium sur les feuillets (bord libre du feuillet ou plus proche de l'anneau aortique à l'insertion des feuillets). L'analyse histologique conduite par *Isner et al.* (157) en 1990 sur des TVA et BVA montre que chez les TVA, la calcification serait « superposée » ou « empilée » sur la valve, alors que chez les BVA, la calcification serait plus diffuse sur toute la couche de la *spongiosa* de la valve aortique, du côté aortique jusqu'au côté ventriculaire. La distribution du calcium suivrait un modèle différent entre les deux phénotypes valvulaires : chez les BVA, le calcium s'intégrerait à la valve alors que chez les TVA, il se déposerait et s'accumulerait sur la valve. D'après l'étude d'*Isner et al.*, toutes les BVA suivraient ce même modèle de calcification, alors que chez les TVA, une majorité de patients accumuleraient du calcium sur la valve pendant que d'autres pourraient déroger à la règle et suivre un modèle de calcification différent. L'hypothèse émise par les auteurs pour expliquer ces différences est la durée du processus dégénératif. La valve bicuspidée est considérée comme ayant une dégénérescence plus précoce et accélérée due aux nombreux stress exercés par le mouvement des feuillets asymétriques. En effet, la valve bicuspidée est soumise à ces stress depuis plus longtemps, et ce depuis un plus jeune âge. Par ailleurs, il est également possible que ces différences de modèles de calcification puissent s'expliquer par l'endroit où le stress maximal est exercé. La valve aortique bicuspidée du fait de sa conformation anormale aurait un stress anormal distribué sur les deux faces de la valve aortique alors que pour une TVA les nodules de calcium seraient principalement retrouvés du côté aortique de la valve, car le stress serait principalement localisé sur cette face. En effet, la face aortique de la valve est soumise de manière chronique à des pressions systémiques élevées lors de la fermeture de la valve (157). Dans leur étude, *Wallby et al.* ont montré que des spécimens de valve aortique étaient significativement plus épais lorsqu'ils étaient bicuspidés que tricuspides. Histologiquement, les valves bicuspidées sténosées présentent un profil similaire à celui des tricuspides en termes d'infiltration de lymphocytes T, mais différent au niveau du degré d'épaississement, de calcification et de localisation de la calcification (102). La majorité des

patients avec une TVA auraient de la calcification localisée à la base des feuillets, alors que la majorité des BVA auraient de la calcification plus diffuse (102).

C'est dans ce contexte que nous nous sommes intéressés à l'impact du phénotype de la valve aortique ainsi qu'à l'âge des patients, puisque les BVA sont beaucoup plus jeunes que les TVA, sur la relation entre la sévérité hémodynamique et la CVA de la SA. Le phénotype valvulaire aortique (BVA ou TVA) pourrait influencer différemment cette relation ; et puisque les patients avec BVA ont généralement tendance à développer une SA beaucoup plus précocement, l'âge pourrait également être un facteur important à considérer dans la modulation de cette relation. Les patients avec une BVA pourraient avoir une moins bonne corrélation entre la sévérité hémodynamique évaluée par échocardiographie Doppler et la CVA évaluée par tomodensitométrie par rapport aux patients ayant une TVA. De même, la relation pourrait être différemment modulée en fonction de l'âge.

6 Article inséré

Effect of Age and Aortic Valve Anatomy on Calcification and Haemodynamic Severity of Aortic Stenosis

Mylène Shen¹, BSc, Lionel Tastet¹, MSc, Romain Capoulade¹, PhD, Éric Larose¹ DVM, MD, Élisabeth Bédard¹, MD, Marie Arseneault¹, MD, Philippe Chetaille², MD, Jean G. Dumesnil¹, MD, Patrick Mathieu¹, MD, Marie-Annick Clavel¹, DVM, PhD, Philippe Pibarot¹, DVM, PhD

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

Correspondence to :

Dr. Philippe Pibarot

Institut Universitaire de Cardiologie et de Pneumologie de Québec, 2725 Chemin Sainte-Foy, Quebec City, Quebec, Canada, G1V 4G5.

Telephone number: 418-656-8711 (ext. 5938)

Fax number: 418-656-4918

E-mail address: philippe.pibarot@med.ulaval.ca

Key words : Aortic stenosis, Bicuspid aortic valve, Tricuspid aortic valve, Aortic valve calcification

Word count (excluding title page, abstract, references, figures & tables): 3341

The Corresponding Author has the right to grant on behalf of all authors and does grant on behalf of all authors, an exclusive licence on a worldwide basis to the BMJ Publishing Group Ltd and its Licensees to permit this article to be published in HEART editions and any other BMJ PGL products to exploit all subsidiary rights.

6.1 Résumé

Objectif : Évaluer l'effet de l'âge et de l'anatomie de la valve aortique (valve aortique tricuspide [TAV] versus bicuspide [BAV]) sur la relation entre la calcification valvulaire aortique (CVA) et les paramètres hémodynamiques de la sévérité de la sténose aortique (SA).

Méthodes : Deux cents patients avec SA et fraction d'éjection du ventricule gauche préservée ont été prospectivement recrutés dans l'étude PROGRESSA (Déterminants Métaboliques de la Progression de la Sténose Aortique) et ont subi une échocardiographie Doppler complète et une tomodynamométrie. Le gradient transvalvulaire moyen (MG) mesuré par échocardiographie Doppler a été utilisé pour évaluer la sévérité hémodynamique de la SA et la CVA évaluée par tomodynamométrie en utilisant la méthode d'Agatston et indexée à la surface de l'anneau aortique pour obtenir la densité de CVA (CVAd). Toutes les analyses ont été ajustées pour le sexe.

Résultats : Trente-neuf patients avaient une BAV et 161 une TAV. L'âge médian était de 51 et 72 ans chez les patients avec une BAV et TAV respectivement. Il y avait une relation modeste entre le MG et la CVAd ($\rho=0.51$, $p<0.0001$) dans la cohorte complète. Après dichotomisation selon l'anatomie de la valve, il y avait une bonne corrélation dans le groupe avec une TAV ($\rho=0.61$, $p<0.0001$), mais une faible corrélation dans le groupe avec une BAV ($\rho=0.32$, $p=0.046$). Dans le groupe avec une TAV, la force de la corrélation AVCd-MG était similaire chez les jeunes (<72 ans ; $\rho=0.59$, $p<0.0001$) versus les patients plus âgés (≥ 72 ans ; $\rho=0.61$, $p<0.0001$). Dans le groupe avec une BAV, il n'y avait pas de corrélation entre la CVAd et le MG chez les plus jeunes patients (<51 ans ; $\rho=0.12$, $p=0.65$) alors qu'il y avait une bonne corrélation chez les patients plus âgés (≥ 51 ans ; $\rho=0.55$, $p=0.009$). La CVAd ($p=0.005$) et l'âge ($p=0.02$) étaient tous les deux des prédicteurs indépendants du MG chez les patients avec une BAV alors que la CVAd ($p<0.0001$) était le seul prédicteur indépendant du MG chez les patients avec une TAV.

Conclusion : Chez les patients avec une TAV ainsi que chez les patients plus âgés avec une BAV, la CVAd apparaît comme étant le principal facteur associé significativement avec la sévérité hémodynamique de la SA et peut donc être utilisée pour corroborer la sévérité de la SA en cas de trouvailles incertaines ou discordantes à l'échocardiographie. Toutefois, parmi les plus jeunes patients avec une BAV, certains peuvent avoir une sténose significative hémodynamiquement avec une CVAd minime. Les résultats de la CVAd par tomodynamométrie devraient donc être interprétés avec précaution dans ce sous-groupe de patients.

6.2 Abstract

Objective: To evaluate the effect of age and aortic valve anatomy (tricuspid [TAV] versus bicuspid [BAV] aortic valve) on the relationship between the aortic valve calcification (AVC) and the haemodynamic parameters of aortic stenosis (AS) severity.

Methods: Two hundred patients with AS and preserved left ventricular ejection fraction were prospectively recruited in the PROGRESSA (Metabolic Determinants of the Progression of Aortic Stenosis) study and underwent a comprehensive Doppler echocardiography and multidetector computed tomography (MDCT). Mean transvalvular gradient (MG) measured by Doppler echocardiography was used to assess AS haemodynamic severity and AVC was evaluated by MDCT using the Agatston method and indexed to the left ventricular outflow tract area to obtain AVC density (AVCd). All analyses were adjusted for sex.

Results: Thirty-nine patients had a BAV and 161 a TAV. Median age was 51 and 72 years for BAV and TAV patients respectively. There was a modest correlation between MG and AvcD ($\rho=0.51$, $p<0.0001$) in the whole cohort. After dichotomization for valve anatomy, there was a good correlation between AvcD and MG in the TAV group ($\rho=0.61$, $p<0.0001$) but weak correlation in the BAV group ($\rho=0.32$, $p=0.046$). In the TAV group, the strength of the AvcD-MG correlation was similar in younger (<72 years old; $\rho=0.59$, $p<0.0001$) versus older (≥ 72 years old; $\rho=0.61$, $p<0.0001$) patients. In the BAV group, there was no correlation between AvcD and MG in younger patients (<51 years old; $\rho=0.12$, $p=0.65$), whereas there was a good correlation in older patients (≥ 51 years old; $\rho=0.55$, $p=0.009$). AvcD ($p=0.005$) and age ($p=0.02$) were both independent determinants of MG in BAV patients while AvcD ($p<0.0001$) was the only independent determinant of MG in TAV patients.

Conclusion: In patients with TAV as well as in older patients with BAV, AvcD appears to be the main factor significantly associated with the haemodynamic severity of AS and so it may be used to corroborate AS severity in case of uncertain or discordant findings at echocardiography. However, among younger patients with BAV, some may have a haemodynamically significant stenosis with minimal AvcD. The results of MDCT AvcD should thus be interpreted cautiously in this subset of patients.

6.3 Key messages

What is already known on the subject?

Aortic valve calcification (AVC) measured by computed tomography is well correlated to the haemodynamic parameters of aortic stenosis (AS) assessed by Doppler echocardiography. In patients with a discordant grading severity of AS at Doppler echocardiography, AVC can be useful to determine the actual severity of the stenosis i.e. truly severe or moderate AS. However, the effect of age and aortic valve anatomy of the patients remain unknown on this correlation between AVC and haemodynamic severity.

What might this study add?

This study shows that independently of age, AVC is well correlated to mean transvalvular gradient (MG) in patients with a tricuspid aortic valve (TAV). In bicuspid aortic valve (BAV) patients, AVC is an independent determinant of MG but only in older patients.

How might this impact on clinical practice?

AVC may be useful to corroborate AS severity in patients with discordant findings at echocardiography in TAV as well as in older BAV patients. In younger BAV patients, some may have a haemodynamically significant stenosis with no or minimal AVC. The results of AVC measured by computed tomography should thus be interpreted with caution in this subset of patients.

6.4 Introduction

Bicuspid aortic valve (BAV), characterized by a two-leaflet aortic valve instead of a tri-leaflet aortic valve, is the most common congenital heart disease and affects 1-2% of the population (5). This condition is known to be associated with multiple vascular and/or valvular dysfunctions such as calcific aortic stenosis (AS), aortic regurgitation or dilatation of the aorta (6). AS is the third most common cardiovascular disease in the developed countries (158), affecting 2 to 4% of the population over 65 years old and nearly 10% of the population over 80 years old (2, 3). Calcific AS is the main etiology of the disease in the Western countries and is characterized by a progressive mineralization and fibrosis of aortic valve leaflets, which is accompanied by inflammation (2, 108, 159). AS is the most common disorder associated with BAV and compared to patients with a normal tricuspid aortic valve (TAV), BAV patients are more at risk to develop AS and generally it occurs 10 to 20 years earlier than in TAV patients (4, 5, 59-61). Until now, there is no pharmacological treatment available to slow down or to stop the progression of AS and the only available treatment is the implantation of a prosthetic heart valve (7). According to the 2014 American Heart Association/American College of Cardiology (AHA/ACC) practice guidelines, patients with symptoms and a severe AS have a class I indication for aortic valve replacement (7). Doppler echocardiography is routinely used in clinical practice and is the reference method to assess the haemodynamic severity of AS. Parameters such as peak aortic jet velocity, mean transvalvular gradient (MG) and aortic valve area are the criteria commonly used; however, about 30% of the patients with AS present a discordance between these parameters of AS severity (11, 147). The most frequent discordance is the combination of a low MG (<40 mmHg) suggesting a moderate AS with a small aortic valve area (<1.0 cm²) rather consistent with a severe AS (11, 147). In such situations, another imaging modality may be useful to corroborate actual severity of the stenosis. Aortic valve calcification (AVC) can be easily and accurately measured by multidetector computed tomography (MDCT) (12, 160). Several studies have previously shown a good relationship between the AVC reflecting the anatomic severity of AS and the echocardiographic parameters reflecting the haemodynamic severity of AS (14, 15, 147, 154, 161). Aggarwal & Clavel et al. recently reported that this relationship is different in men versus women i.e. women reach haemodynamically severe AS with less amount of AVC (156). This difference persisted even after indexing the AVC for body surface area or the cross-sectional area of the aortic annulus (AVC density) (147). However, the effect of age and of the aortic valve anatomy (i.e. BAV versus TAV) on the relationship between AVC and haemodynamic parameters of AS severity has yet to be evaluated.

6.5 Methods

6.5.1 Patient population

Two hundred patients with AS and preserved left ventricular ejection fraction (LVEF) were prospectively recruited in the PROGRESSA (Metabolic Determinants of the Progression of Aortic Stenosis) study (Clinical Trial register: NCT01679431) between 2005 and 2015. The PROGRESSA study is an observational cohort study focusing on the identification of metabolic determinants as well as imaging biomarkers of the progression of AS (162-164). Patients underwent a comprehensive Doppler echocardiography and MDCT within a period of 3 months. The inclusion criteria were age >21 and peak aortic jet velocity >2.0 m/s. Patients were excluded if they had symptomatic AS, moderate to severe aortic regurgitation, significant mitral valve disease (mitral stenosis or moderate to severe mitral regurgitation), LVEF <50%, rheumatic valvular disease or endocarditis, previous aortic/mitral valve repair or replacement, previous ascending aorta repair or replacement and if they were pregnant or lactating. The study was approved by the Ethics Committee of the Quebec Heart and Lung Institute and patients signed a written informed consent at the time of inclusion.

6.5.2 Clinical data

Clinical data included age, sex, height, weight, body surface area, body mass index, systolic and diastolic blood pressures, previous diagnosis of hypertension (patients receiving antihypertensive medications or having known but untreated hypertension [blood pressure \geq 140/90 mmHg]), dyslipidemia (patients receiving cholesterol-lowering medication), diabetes (patients receiving anti-diabetic medication), coronary artery disease (history of myocardial infarction or coronary artery stenosis on coronary angiography defined as at least one lesion \geq 50%) and history of smoking.

6.5.3 Doppler echocardiography data

All Doppler echocardiographic exams were performed and analyzed in the same laboratory according to the current recommendations of the American Society of Echocardiography (10). Stroke volume was calculated by multiplying the left ventricular outflow tract (LVOT) area by the velocity time integral obtained by pulsed wave Doppler in the LVOT and was indexed to body surface area (stroke volume index). The LVOT diameter was measured at the base of the valve leaflets and was used to calculate the LVOT cross-sectional area. The Doppler echocardiographic parameters of AS severity included peak aortic jet velocity measured by continuous wave Doppler,

MG obtained with the modified Bernoulli equation and aortic valve area calculated by the standard continuity equation.

As a measurement of global left ventricular haemodynamic load, we calculated the valvulo-arterial impedance according to the formula: $(\text{systolic blood pressure} + \text{MG}) / \text{stroke volume index}$. Finally, the systemic arterial compliance was calculated according to the formula: $\text{stroke volume index} / (\text{systolic blood pressure} - \text{diastolic blood pressure})$.

6.5.4 Multidetector Computed Tomography (MDCT) data

Non-contrast MDCT scans were performed with a dual source MDCT scanner (Somatom Definition, Siemens Medical systems, Forthheim, Germany). The acquisitions were performed and analyzed by trained technicians blinded to the clinical, laboratory and Doppler echocardiography data. The protocol for the acquisition and interpretation of MDCT scans were previously described (147). 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 electrocardiographic R-to-R wave interval. Image analyses were performed off-line on dedicated workstations with validated software (Aquarius iNtuition, TeraRecon Inc., Foster City, California) for the measurement of AVC using the Agatston method and results were expressed in arbitrary units (AU) (146). For measurement of AVC, we paid particular attention 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 4 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 (AVCd) (147). Total radiation exposure related to this study was <4 mSV.

6.5.5 Statistical analysis

The continuous variables were tested for normality of distribution and homogeneity of variances with the Shapiro-Wilk and Levene tests, respectively. Continuous data were expressed as mean \pm standard deviation. AVC and AVCd were expressed as median [interquartile range] and transformed with the use of square root for normalization. Comparisons between aortic valve anatomy groups (TAV vs. BAV) were done with Student's t-test or Wilcoxon-Mann-Whitney test as appropriate. Categorical data were expressed as percentage and compared with the Chi-square test or Fisher's exact test as appropriate. The TAV and BAV groups were subdivided into 2 subgroups according to the respective median of age (72 years for TAV and 51 years for BAV). To assess the relationship between anatomic and haemodynamic severity of AS, we analyzed the

correlations between AVCd and MG using Spearman's rank correlation coefficients (ρ , rho coefficient). Multivariable linear regression analyses were used to identify the independent determinants of MG among age, AVCd, aortic valve anatomy (BAV vs. TAV), anthropometric parameters (height, weight, body surface area, and body mass index), and risk factors including hypertension, diabetes, dyslipidemia, history of smoking, and coronary artery disease. Age, sex, AVCd, and valve anatomy were forced into the multivariable models, whereas other factors were entered in the models if their p value on univariable analysis was <0.10 . Statistical analyses were performed with SPSS (version 23, SPSS, Chicago, Illinois) and SigmaPlot (version 11.0, Systat Software, San Jose, California) and a p value <0.05 was considered statistically significant.

6.6 Results

6.6.1 Characteristics of the study population

The clinical, Doppler echocardiography and MDCT data of the study population are presented in [Table 6-1](#). Among the 200 patients included in this study, 161 (80%) patients had a TAV and 39 (20%) patients had a BAV. The mean age was 67 ± 13 years, with the TAV patients being older than the BAV patients (71 ± 9 vs 49 ± 11 years, $p<0.0001$). Men represented 73% of the total cohort, accounting for 76% of the TAV patients and 56% of the BAV patients ($p=0.01$). The BAV group had significantly lower body mass index ($p=0.01$) and systolic blood pressure ($p=0.0004$) and lower prevalence of hypertension ($p<0.0001$), dyslipidemia ($p<0.0001$), diabetes ($p=0.003$), coronary artery disease ($p<0.0001$) and history of smoking ($p=0.04$) than the TAV group. However, BAV patients presented higher diastolic blood pressure ($p=0.002$) and heart rate ($p=0.03$).

With regards to Doppler echocardiography data, BAV patients had a significantly larger LVOT diameter ($p=0.002$), higher systemic arterial compliance ($p<0.0001$), lower valvulo-arterial impedance ($p=0.002$), higher stroke volume index ($p=0.02$), peak aortic jet velocity ($p=0.01$) and MG ($p=0.002$). However, aortic valve area, indexed aortic valve area and left ventricular ejection fraction were similar in both groups (all $p>0.05$). AVCd was significantly higher ($p=0.01$) in the TAV group than in the BAV group, whereas there was a trend ($p=0.08$) toward a higher AVC in the TAV group. Thus, BAV patients had less valvular calcification despite similar haemodynamic severity of AS.

Table 6-1 Characteristics of the study population according to the aortic valve anatomy

Variables	Total (n=200)	TAV (n=161)	BAV (n=39)	P-value
Clinical data				
Age, years	67±13	71±9	49±11	< 0.0001
Men, %	73	76	56	0.01
Height, cm	167±8	166±8	168±9	0.28
Weight, kg	79±16	80±16	76±16	0.12
Body surface area, m ²	1.88±0.21	1.88±0.20	1.85±0.23	0.38
Body mass index, kg/m ²	29±5	29±5	27±4	0.01
Systolic blood pressure, mmHg	136±18	138±18	127±15	0.0004
Diastolic blood pressure, mmHg	75±9	74±9	80±8	0.002
Heart rate, bpm	62±9	62±9	65±8	0.03
Hypertension, %	80	88	44	< 0.0001
Dyslipidemia, %	71	80	33	< 0.0001
Diabetes, %	23	27	5	0.003
Coronary artery disease, %	38	47	3	< 0.0001
History of smoking, %	67.5	70.8	53.8	0.04
Doppler echocardiography data				
Bicuspid aortic valve, %	20	-	-	
Left ventricular outflow tract diameter, mm	22.0±2.1	21.7±1.75	23.3±2.8	0.002
Systemic arterial compliance, ml/mmHg/m ²	0.73±0.23	0.67±0.17	0.98±0.29	< 0.0001
Valvulo-arterial impedance, mmHg/ml/m ²	3.86±0.72	3.94±0.71	3.53±0.70	0.002
Stroke volume, ml	78.3±14.5	77.4±13.1	81.7±18.9	0.10
Stroke volume index, ml/m ²	41.8±6.9	41.2±6.2	44.2±9.0	0.02
Peak aortic jet velocity, cm/s	300±55	295±52	319±59	0.01
Mean transvalvular gradient, mmHg	21.1±8.7	20.2±7.9	24.9±10.6	0.002
Aortic valve area, cm ²	1.12±0.28	1.13±0.27	1.11±0.30	0.79
Indexed aortic valve area, cm ² /m ²	0.60±0.13	0.60±0.13	0.60±0.14	0.94
Left ventricular ejection fraction, %	65±5	65±5	65±4	0.94
MDCT data				
Aortic valve calcification, AU	949 [452-1593]	975 [580-1591]	672 [22-1604]	0.08
Aortic valve calcification density, AU/cm ²	256 [132-416]	269 [158-435]	170 [5-345]	0.01

Significant p values are highlighted in bold. AU, arbitrary units ; BAV, bicuspid aortic valve ; MDCT, multidetector CT; TAV, tricuspid aortic valve

6.6.2 Relationship between valve calcification and haemodynamic severity

There was a modest association between MG and AVCd in the whole cohort ($\rho=0.51$, $p<0.0001$; [Figure 6-1](#)). However there were significant interactions between AVCd and age ($p=0.0006$) and between AVCd and aortic valve anatomy ($p=0.002$) with regards to the relationship with MG. After stratification for sex, these interactions remained statistically significant for both age ($p=0.0006$) and aortic valve anatomy ($p=0.002$).

After dichotomization according to the valve anatomy, the TAV group showed a good AVCd-MG correlation ($\rho=0.61$, $p<0.0001$; [Figure 6-2](#)), whereas there was a weak correlation in the BAV group ($\rho=0.32$, $p=0.046$; [Figure 6-3](#)). The strength of the correlation was similar in the younger ($n=77$) (<72 years old [median of age in the TAV group]; $\rho=0.59$, $p<0.0001$; [Figure 6-4](#) and [Figure 6-5](#)) and in the older ($n=84$) (≥ 72 years old; $\rho=0.61$, $p<0.0001$; [Figure 6-6](#) and [Figure 6-5](#)) TAV patients. However, in the BAV patients, no correlation was found between MG and AVCd in the younger patients ($n=18$) (<51 years old [median of age in the BAV group]; $\rho=0.12$, $p=0.65$; [Figure 6-7](#) and [Figure 6-8](#)) while there was a good correlation in the older patients ($n=21$) (≥ 51 years old; $\rho=0.55$, $p=0.009$; [Figure 6-9](#) and [Figure 6-10](#)). Of note, the majority of false negative cases with MDCT (i.e. cases with low AVCd score despite a significant MG) were young women with a BAV. Out of seven people with a $MG \geq 18$ mmHg and an AVC score equal to zero, five were young women with BAV. Similar correlations and results were obtained when using the non-indexed AVC scores.

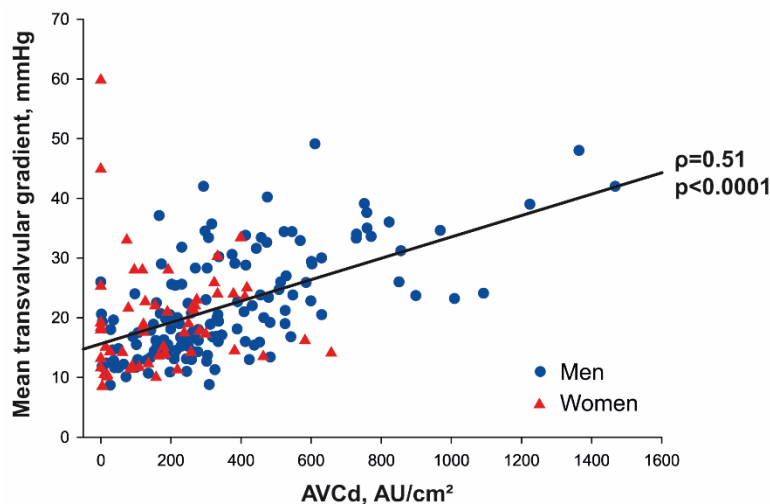


Figure 6-1 Correlation between the mean transvalvular gradient (MG) and the aortic valve calcification density in the whole cohort (AVCd) [n=200]

Men are represented by blue dots and women are represented by red triangles.

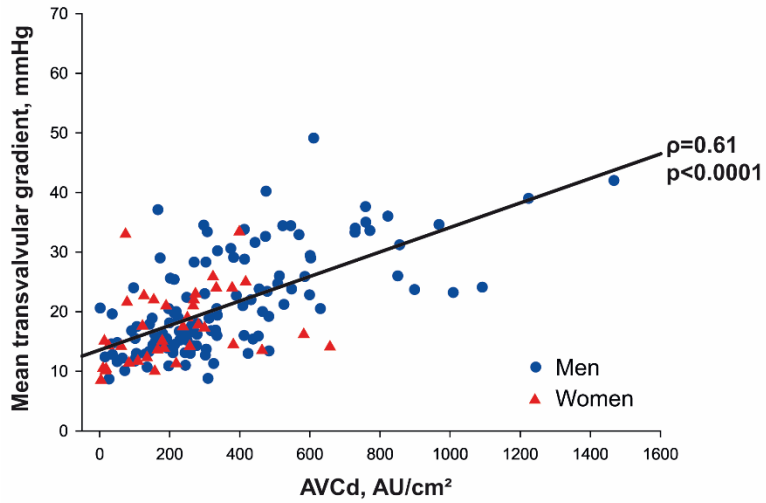


Figure 6-2 Correlation between the mean transvalvular gradient (MG) and the aortic valve calcification density (AVCd) in the tricuspid aortic valve subgroup (n=161)
Men are represented by blue dots and women are represented by red triangles.

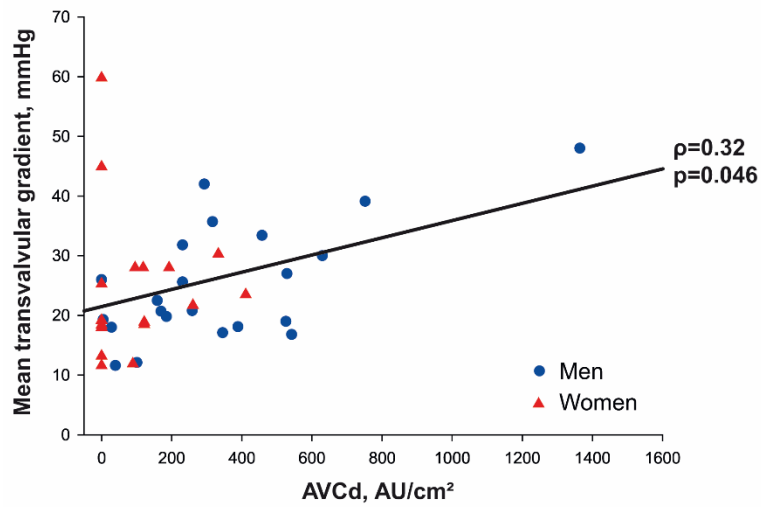


Figure 6-3 Correlation between the mean transvalvular gradient (MG) and the aortic valve calcification density (AVCd) in the bicuspid aortic valve subgroup (n=39)
Men are represented by blue dots and women are represented by red triangles.

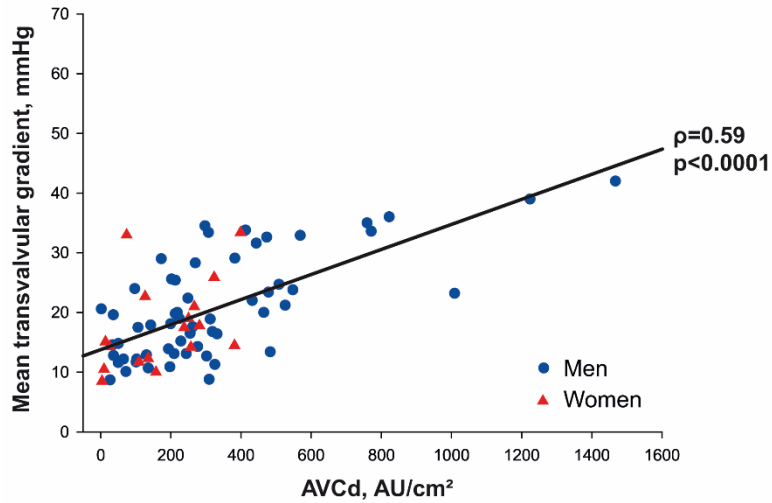


Figure 6-4 Correlation between the mean transvalvular gradient (MG) and the aortic valve calcification density (AVCd) in the tricuspid aortic valve subgroup <72 years old (n=77). Men are represented by blue dots and women are represented by red triangles.



Figure 6-5 Typical tricuspid aortic valve imaging
 1 : Aortic valve calcification (AVC) by multidetector computed tomography [AVC : 3872 AU ; AVC density: 730 AU/cm²]. 2: Aortic stenosis severity by Doppler echocardiography [Mean transvalvular gradient: 31 mmHg, Aortic valve area: 1.02 cm²]. 3: Short-axis view of the aortic valve by Doppler echocardiography.

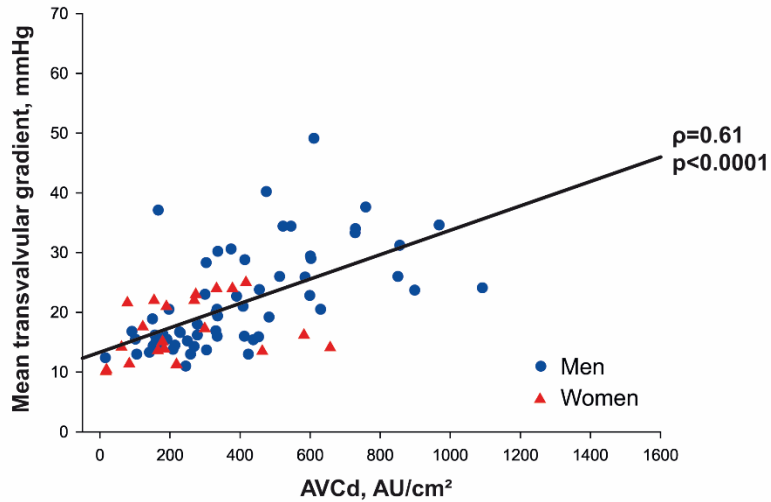


Figure 6-6 Correlation between the mean transvalvular gradient (MG) and the aortic valve calcification density (AVCd) in the tricuspid aortic valve subgroup ≥ 72 years old (n=84) Men are represented by blue dots and women are represented by red triangles.

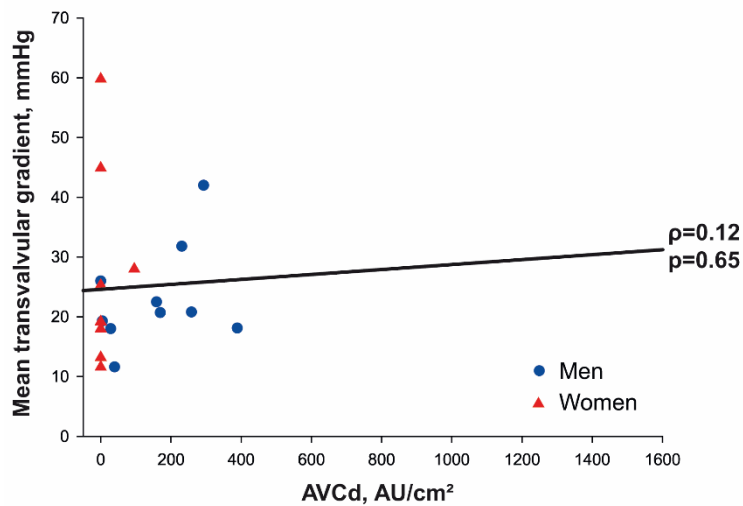


Figure 6-7 Correlation between the mean transvalvular gradient (MG) and the aortic valve calcification density (AVCd) in the bicuspid aortic valve subgroup < 51 years old (n=18) Men are represented by blue dots and women are represented by red triangles.

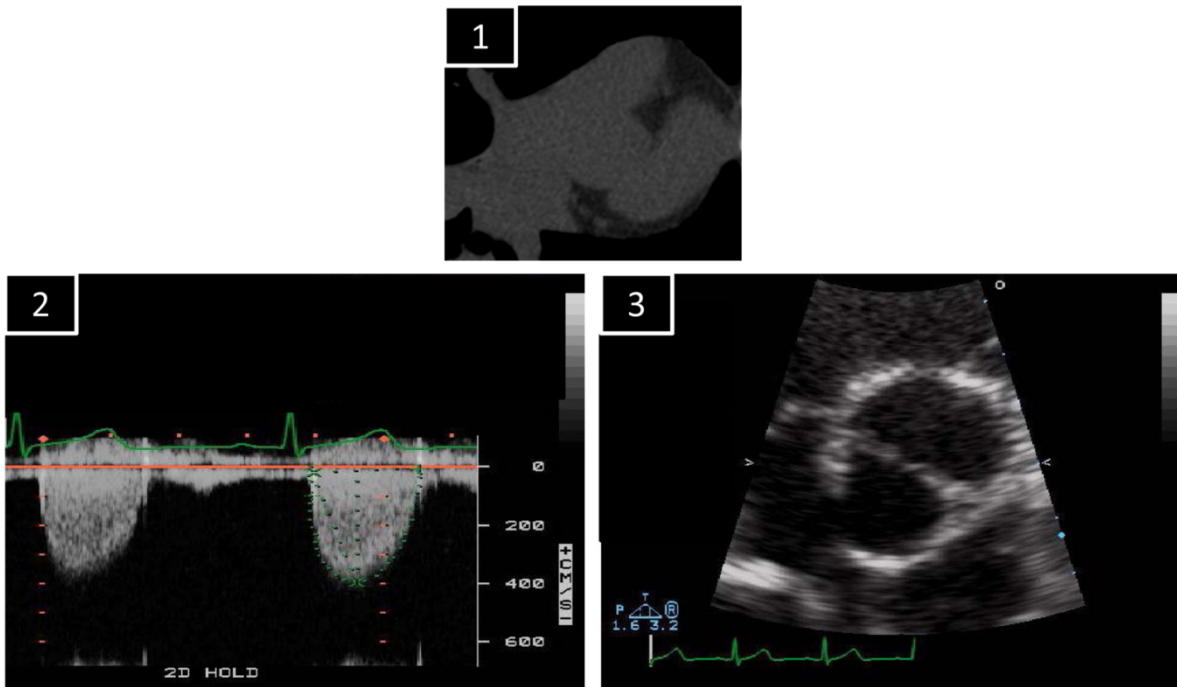


Figure 6-8 Typical bicuspid aortic valve imaging in the subgroup of patients <51 years old
 1 : Aortic valve calcification (AVC) by multidetector computed tomography [AVC : 0 AU ; AVC density: 0 AU/cm²]. 2: Aortic stenosis severity by Doppler echocardiography [Mean transvalvular gradient: 45 mmHg, Aortic valve area: 0.6 cm²]. 3: Short-axis view of the aortic valve by Doppler echocardiography.

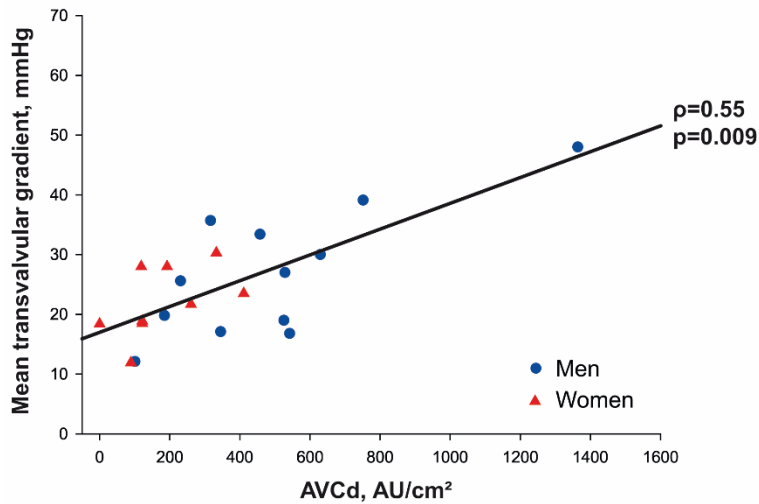


Figure 6-9 Correlation between the mean transvalvular gradient (MG) and the aortic valve calcification density (AVCd) in the bicuspid aortic valve subgroup ≥51 years old (n=21)
 Men are represented by blue dots and women are represented by red triangles.

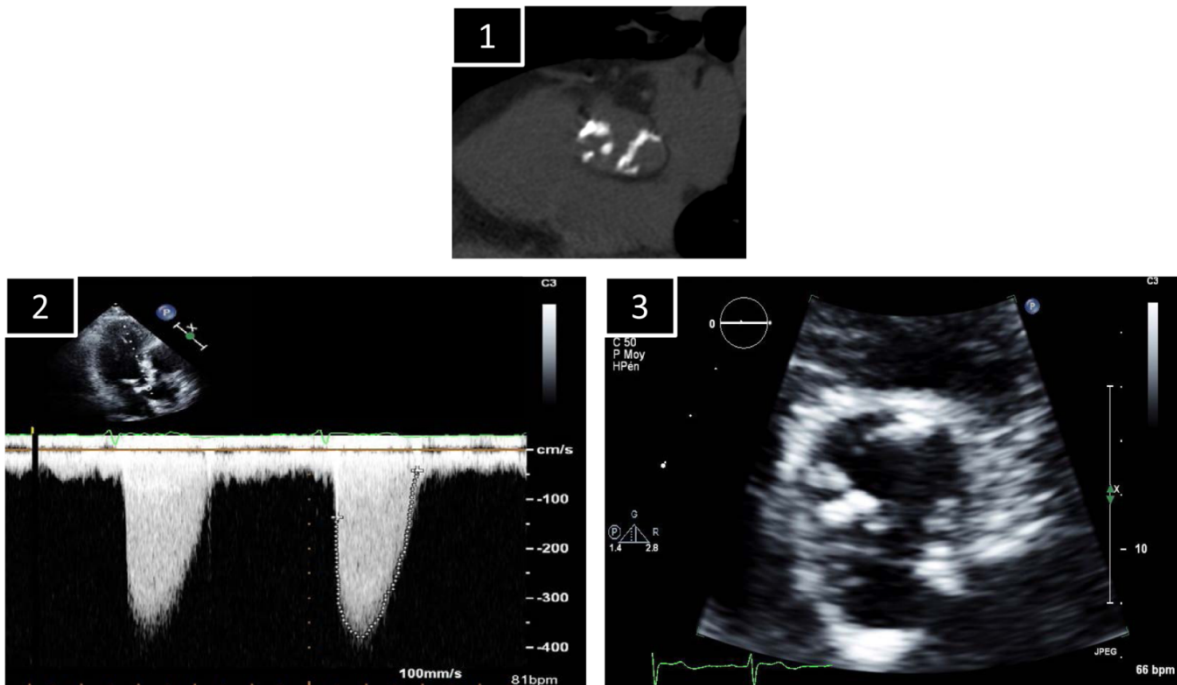


Figure 6-10 Typical bicuspid aortic valve imaging in the subgroup of patients ≥ 51 years old
1 : Aortic valve calcification (AVC) by multidetector computed tomography [AVC : 5313 AU ; AVC density: 752 AU/cm²]. **2**: Aortic stenosis severity by Doppler echocardiography [Mean transvalvular gradient: 36 mmHg, Aortic valve area: 0.90 cm²]. **3**: Short-axis view of the aortic valve by Doppler echocardiography.

6.6.3 Determinants of AS haemodynamic severity

Linear univariable and multivariable analyses are presented in [Table 6-2](#). In the whole cohort, the independent determinants of higher MG were age ($p=0.02$), BAV anatomy ($p=0.04$) and higher AVCd ($p<0.0001$). In the TAV group as well as in the subgroup of older patients (≥ 72 years old), AVCd was the only independent determinant of higher MG (all $p<0.0001$). In the subgroup of younger patients (<72 years old), AVCd ($p<0.0001$) remained an independent determinant of higher MG while diabetes ($p=0.02$) was an independent determinant of lower MG. In the BAV group, higher AVCd ($p=0.005$) and older age ($p=0.02$) were independent determinants of higher MG. In the BAV age subgroups (<51 and ≥ 51 years old), AVCd remained independently associated with a higher MG only in the older BAV patients ($p=0.002$). These results remained similar after stratification for sex.

Table 6-2 Univariable and multivariable regression analyses of the predictors of mean transvalvular gradient

	Univariable analysis		Multivariable analysis		
	Standardized β	p-value	Standardized β	p-value	
Whole cohort (n=200)	Age	-0.10	0.15	-0.21	0.02
	Men	0.10	0.16	-0.06	0.36
	Height	0.07	0.36	-	-
	Weight	-0.05	0.48	-	-
	Body mass index	-0.09	0.23	-	-
	Body surface area	-0.009	0.90	-	-
	$\sqrt{\text{AVCd}}$	0.44	<0.0001	0.59	<0.0001
	BAV	0.22	0.002	0.18	0.04
	Hypertension	-0.01	0.88	-	-
	Dyslipidemia	-0.01	0.84	-	-
	Diabetes	-0.14	0.046	-0.08	0.18
	History of smoking	-0.11	0.11	-	-
Coronary artery disease	-0.07	0.33	-	-	
TAV (n=161)	Age	0.15	0.054	-0.06	0.36
	Men	0.19	0.02	0.01	0.82
	Height	0.10	0.23	-	-
	Weight	-0.03	0.70	-	-
	Body mass index	-0.07	0.40	-	-
	Body surface area	0.02	0.84	-	-
	$\sqrt{\text{AVCd}}$	0.63	<0.0001	0.65	<0.0001
	Hypertension	0.14	0.08	0.02	0.78
	Dyslipidemia	0.11	0.15	-	-
	Diabetes	-0.11	0.17	-	-
	History of smoking	-0.04	0.61	-	-
	Coronary artery disease	0.02	0.79	-	-
BAV (n=39)	Age	-0.13	0.43	-0.49	0.02
	Men	0.02	0.90	-0.32	0.10
	Height	-0.07	0.66	-	-
	Weight	-0.02	0.92	-	-
	Body mass index	0.01	0.94	-	-
	Body surface area	-0.03	0.87	-	-
	$\sqrt{\text{AVCd}}$	0.24	0.14	0.67	0.005
	Hypertension	0.005	0.98	-	-
	Dyslipidemia	0.003	0.99	-	-
	Diabetes	-0.09	0.58	-	-
	History of smoking	-0.21	0.20	-	-
	Coronary artery disease	-0.11	0.52	-	-

(Table 2 continued)

TAV < 72 years old (n=77)	Men	0.13	0.25	-0.04	0.67
	Height	0.06	0.60	-	-
	Weight	0.02	0.85	-	-
	Body mass index	0.03	0.81	-	-
	Body surface area	0.05	0.67	-	-
	√AVCd	0.66	<0.0001	0.63	<0.0001
	Hypertension	0.25	0.03	0.13	0.16
	Dyslipidemia	0.18	0.12	-	-
	Diabetes	-0.22	0.06	-0.21	0.02
	History of smoking	-0.08	0.52	-	-
Coronary artery disease	0.08	0.48	-	-	
TAV ≥ 72 years old (n=84)	Men	0.25	0.02	0.08	0.37
	Height	0.15	0.17	-	-
	Weight	-0.07	0.51	-	-
	Body mass index	-0.17	0.13	-	-
	Body surface area	0.004	0.97	-	-
	√AVCd	0.60	<0.0001	0.58	<0.0001
	Hypertension	0.03	0.76	-	-
	Dyslipidemia	0.04	0.70	-	-
	Diabetes	-0.005	0.96	-	-
	History of smoking	-0.009	0.94	-	-
Coronary artery disease	-0.05	0.65	-	-	
BAV < 51 years old (n=18)	Men	-0.18	0.48	-0.32	0.36
	Height	-0.28	0.27	-	-
	Weight	0.05	0.84	-	-
	Body mass index	0.24	0.33	-	-
	Body surface area	-0.03	0.90	-	-
	√AVCd	-0.005	0.99	0.21	0.55
	Hypertension	-0.05	0.83	-	-
	Dyslipidemia	-0.09	0.73	-	-
	Diabetes	-	-	-	-
	History of smoking	-0.35	0.15	-	-
Coronary artery disease	-0.14	0.59	-	-	
BAV ≥ 51 years old (n=21)	Men	0.27	0.24	-0.18	0.41
	Height	0.17	0.46	-	-
	Weight	-0.11	0.64	-	-
	Body mass index	-0.28	0.22	-	-
	Body surface area	-0.02	0.93	-	-
	√AVCd	0.67	0.001	0.77	0.002
	Hypertension	0.08	0.74	-	-
	Dyslipidemia	0.09	0.68	-	-
	Diabetes	-0.15	0.51	-	-
	History of smoking	-0.09	0.69	-	-
Coronary artery disease	-	-	-	-	

Significant p values are highlighted in bold. AVCd, aortic valve calcification density ; BAV, bicuspid aortic valve ; TAV, tricuspid aortic valve

6.7 Discussion

The main findings of this study are that AVCd is an independent predictor of MG in TAV patients independently of age whereas in the BAV patients there was a major interaction between AVCd and age on determining MG. Indeed, association between AVCd and MG was strong in TAV patients and older BAV patients whereas there was no association between AVCd and MG in the young BAV patients.

6.7.1 Effect of valve anatomy and age on the relationship between haemodynamic and anatomic severity

Subjects with BAV are more susceptible of developing AS than subjects with TAV and they develop the disease generally one decade earlier compared to TAV subjects (4, 59-61). This explains the major differences found in the present study between the BAV and TAV groups with respect to age and prevalence of comorbidities examined in the present study (140, 165). Interactions found between age or valve anatomy and the association between AVCd and MG suggest that these two factors influence the relationship between anatomic severity (AVCd) and haemodynamic severity (MG). Thus, these factors must be taken into account when analyzing the results of AVC to corroborate AS severity.

Several studies have shown a good relationship between AVC and the haemodynamic severity of AS (14, 15, 147, 154, 161) and some recent studies have well demonstrated that sex modulate this relationship (147, 156). The results of the present study further confirm these previous findings. Furthermore, the subanalyses presented in this study with respect to aortic valve anatomy and age reveals new insights into the complex relationship between anatomic and haemodynamic severity of AS. A previous study by Roberts et al. reported in aortic valves retrieved at necropsy that BAV patients had more severely calcified and remodelled valves than TAV patients as assessed by the pathologist (166). However, in this previous study, the BAV and TAV patients were not necessarily at the same stage of AS anatomic / haemodynamic severity. Furthermore, AVC was assessed visually in the study of Roberts et al. versus by a quantitative MDCT in the present study. On the other hand, a study showed in surgically explanted stenotic aortic valves that the fibrocalcific remodelling score was independently determined by the sex (male) and BAV (105). In the present study, we found that despite having higher MG, BAV patients had lower AVCd ($p=0.01$). Also, following adjustment we identified that BAV was independently related with MG. In the BAV group, AVCd was associated with MG but only in the older group (≥ 51 years). Taken together, these data suggest that: i) AVCd is good correlate of haemodynamic severity of AS in TAV and

older BAV patients (≥ 51 years), ii) BAV is independently related to AS severity despite lower AVCd level and iii) fibrosis of aortic valve leaflets, which is not evaluated with MDCT, may play a significant role to determine AS severity particularly in younger BAV patients. This latter point is supported by the fact that despite having lower amount of calcium as evaluated by MDCT, BAVs have higher remodelling score (105). Hence, it is likely that compared to TAV, fibrosis is accentuated in BAV and alter valve haemodynamics significantly. In this regard, in 477 surgically explanted stenotic aortic valves, Côté et al. identified that BAV anatomy was independently associated with higher fibrosis score (167). In a small size study, Ferda et al. found a significant correlation between AVC and haemodynamic severity of AS but they did not find significant differences in AVC between BAV and TAV patients. They thus concluded that the valvular anatomy did not interact with the correlation between AVC and haemodynamic severity (15). In the latter study however, the investigators did not index AVC for the size of the aortic valve, as calculated by AVCd. Given that BAV patients generally have a larger LVOT and aortic annulus cross-sectional areas compared to TAV patients, this may explain, at least in part, the apparent discrepancy between the present findings and the study by Ferda et al.

In patients with BAV, other factors besides calcification and fibrosis of leaflets may contribute to reduce the valve orifice and alter valvular haemodynamics. The morphology of the valve leaflets and the shape of the valve orifice are abnormal and may lead to a reduction in the effective valve orifice area and an increase in pressure gradient, independently of the presence of calcification and fibrosis. Moreover, in BAV patients, the transvalvular flow jet is often very eccentric and is directed toward the wall of the aortic root thus causing important flow turbulences and a significant pressure drop, even if the valve orifice area is only mildly or moderately reduced (109). Hence, in younger BAV patients, AVCd does not appear to be the main causal factor of AS and other factors including abnormal valve orifice shape, fibrotic remodeling of valve leaflets and/or disturbed flow pattern may contribute to the haemodynamic severity of AS. Further work is needed to examine this hypothesis.

We observed that most of the false negative patients at MDCT i.e patients with low or no calcification despite a significant MG at echocardiography were young women with BAV (five out of seven people with $MG \geq 18$ mmHg and $AVC = 0$). Previous studies have shown that women reach haemodynamically severe AS with lower AVC and AVCd (147, 156). To explain these findings, some investigators have suggested that women may have relatively less valve calcification compared to men but more fibrosis on the valve leaflets. It is thus possible that in young women

with BAV, the predominant cause of AS is pronounced valvular fibrosis with little or no calcification.

6.7.2 Clinical implications

MDCT is a non-invasive, simple, reproducible and accurate modality to assess AVC. This method may be useful to corroborate AS severity in patients who have uncertain or discordant findings at echocardiography. Our study shows that AVCd is the main determinant of haemodynamic severity in TAV patients, regardless of age, and in the older BAV patients. Older patients with AS have more comorbidities that may predispose to the development of LV diastolic and systolic dysfunction and thus contribute to reduce the stroke volume and transvalvular flow rate. Low flow state is the most frequent cause of discordant grading (i.e. small aortic valve area with low MG) at echocardiography. Furthermore, older patients with AS often have markedly reduced aortic compliance that may also contribute to an aortic valve area-MG discordance even in presence of normal flow. Hence, it is not surprising that up to 30% of AS patients have discordant grading of AS severity at echocardiography. This situation raises uncertainty about the actual severity of the disease and thus about the therapeutic management, particularly if the patient is symptomatic. The results of the present study confirm the clinical utility of AVCd measured by MDCT to corroborate stenosis severity in TAV patients as well as in older BAV patients presenting discordant findings at echocardiography. Our study also reveals that in the younger patients with BAV may have a significant haemodynamic severity despite no or little AVC at MDCT. Hence, the results of MDCT should be interpreted with caution in this subset of patients.

6.7.3 Limitations

The main limitation of the present study is the small sample size of BAV patients. This limits the statistical power of the sub-analyses with respect to valve anatomy and age. Also, we had few patients with a haemodynamically severe AS. Further studies with larger number of patients with severe AS will be necessary to determine whether the previously reported sex-related differences in the AVC-MG relationship (147, 156) persist after exclusion of younger women with BAV.

We carefully examined the valve morphology (TAV vs. BAV) in multiple views by echocardiography. Nevertheless, we cannot exclude that a few patients have been misclassified, especially in the subset of older patients with more extensive valve calcification. However, given that the correlation between gradient and AVCd was similar in older TAV patients vs. older BAV,

patients, such mis-classification, if any, would have no impact on the results and conclusions of this study.

6.8 Conclusion

In patients with TAV and in older patients with BAV, AVCd appears to be the main factor significantly associated with the haemodynamic severity of AS. Hence in these patients, AVCd measured by MDCT may be used to corroborate AS severity in patients who have uncertain or discordant findings at echocardiography. However, among younger patients with BAV, some may have a haemodynamically significant stenosis with no/minimal AVC. The results of MDCT AVC should thus be interpreted with caution in this subset of patients.

6.9 Acknowledgements

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

6.10 Contributors

MS: study management, acquisition, analysis and interpretation of the data, preparation of the manuscript. LT: participation in the study management and acquisition of the data and critical revisions of the manuscript. RC: participation in the study management and acquisition of the data and critical revisions on the manuscript. EL: analysis of the computed tomography exams. EB: analysis of the echocardiograms. MA: analysis of the echocardiograms. PC: critical revisions of the manuscript. JGD: critical revisions of the manuscript. PM: critical revisions of the manuscript. MAC: assistance in the data analyses and critical revisions of the manuscript. PP: principal investigator of the PROGRESSA Study, supervision of the data acquisition, analyses and interpretation, critical revisions of the manuscript and validation of its final version.

6.11 Funding

This work was supported by grants MOP-114997 and FDN-143225 from Canadian Institutes of Health Research (CIHR), Ottawa, Ontario, Canada and a grant from the Foundation of the Quebec Heart and Lung Institute. R.C. is supported by a post-doctoral fellowship grant from CIHR. E.L., M.A. and P.M. are research scholars from the Fonds de Recherche Québec – Santé (FRQS),

Montreal, Québec, Canada. P.P. holds the Canada Research Chair in Valvular Heart Diseases from CIHR, Ottawa, Ontario, Canada.

6.12 Competing interests

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

6.13 Patient consent

Obtained

6.14 Ethics approval

Ethics Committee of the Quebec Heart and Lung Institute.

Discussion

La BVA est une entité complexe de par son association avec de nombreuses complications et de nombreux syndromes. La SA sur BVA, la complication la plus fréquente dans la BVA, est une maladie de la valve aortique où interviennent et interagissent les facteurs classiques de la SA calcifiante et les facteurs plus spécifiques à la BVA. Une SA sur BVA présente donc de nombreux points communs avec la SA calcifiante, mais s'en démarque également en de nombreux points.

Dans notre étude, nous avons évalué la relation entre la sévérité hémodynamique de la SA définie par échocardiographie Doppler et la sévérité anatomique définie par tomодensitométrie en fonction de l'âge et du phénotype de la valve. L'étude a montré que cette relation était différente entre les patients avec une BVA et ceux avec une TVA. La SA sur une TVA, pour laquelle la calcification est très souvent la lésion causale, présentait une très bonne association entre la sévérité hémodynamique et la sévérité anatomique. L'âge du patient n'avait pas d'influence sur cette relation qui demeurait très bonne autant chez les patients « plus jeunes » que chez les patients « plus âgés ». Par contre, chez les patients avec une BVA et développant une SA, l'association entre la sévérité hémodynamique et la sévérité anatomique « calcique » était moins bonne, laissant entrevoir l'implication d'autres facteurs dans le développement et la progression de la SA. Les patients bicuspidés « plus âgés » présentant une SA avaient une forte association entre la sévérité hémodynamique et la sévérité anatomique « calcique » de leur SA. La force de cette association était semblable à celle retrouvée chez les patients avec une TVA, donc, dans ce sous-groupe de patients bicuspidés « âgés » et chez les patients avec une TVA, la CVA, telle que mesurée par tomодensitométrie, semble être le principal facteur déterminant la sévérité anatomique de la SA et serait un bon indice pour corroborer la sévérité hémodynamique de la SA.

La CVA, considérée comme étant la principale lésion responsable de la SA, est un facteur important à prendre en compte dans l'évaluation de la sévérité de la SA. Elle peut être utile et complémentaire à la sévérité hémodynamique dont l'évaluation peut être difficile et comporter des défis. Dans les cas avec une discordance des indices échocardiographiques de sévérité de la SA ou chez les patients âgés dont la symptomatologie est ambiguë (vrais asymptomatiques versus symptômes masqués par une baisse de l'activité physique quotidienne), une épreuve d'effort pour confirmer les symptômes n'est souvent pas réalisable ou peu concluante. La CVA mesurée par tomодensitométrie est une mesure simple, fiable et reproductible qui pourrait servir à corroborer la sévérité de la SA et aider à la prise de décision thérapeutique. Cet outil serait particulièrement fiable et utile chez les patients avec SA sur TVA et aussi chez les patients plus âgés avec SA sur BVA.

Chez les patients plus jeunes avec une SA sur BVA, la calcification ne semble pas être le principal facteur associé à la sévérité hémodynamique de la SA. La sévérité de la SA chez cette sous-population de BVA est probablement due à la présence et à l'action d'un autre composant qui interviendrait dans le développement de la SA.

De plus en plus d'études soutiennent que cet autre composant serait la fibrose et qu'elle aurait un impact majeur dans la sévérité de la SA (168, 169). En effet, deux valves aortiques présentant des SA sévères peuvent avoir des scores de CVA tout à fait différents. Conséquemment, la calcification ne serait pas la seule composante qui modifierait la physiologie de la valve aortique et qui conduirait à une modification anatomique et hémodynamique de la valve aortique. Une étude réalisée par *Le Ven et al.* (169) sur des valves aortiques excisées a montré que ces valves explantées présentaient une physiologie et une composition variables. Sur ces valves aortiques provenant de patients atteints de SA sévère et ayant subi un RVA, les valves étaient principalement affectées par des dépôts fibrocalciques. Cependant, certaines étaient principalement atteintes par une forte calcification, tandis que d'autres avaient une prédominance de fibrose. Cette étude n'a cependant pas approfondi et évalué les différences phénotypiques possibles entre les BVA et les TVA. L'étude de *Le Ven et al.* (169) souligne malgré tout la contribution et l'importance du rôle de la fibrose dans la sévérité de la SA et la présente comme étant un bon candidat pour expliquer les SA sévères présentant peu ou pas de CVA. Dans notre étude, ces patients avec peu de calcium semblent être plus souvent des jeunes femmes. Ainsi, les jeunes femmes avec SA sur BVA auraient plutôt une SA à haute teneur de fibrose ou une valve aortique avec une matrice de collagène plus hautement remodelée.

Ces résultats sont supportés par ceux de *Simard et al.* qui ont émis l'hypothèse que la fibrose serait potentiellement plus prévalente chez les femmes que chez les hommes (168). Les auteurs de cette étude montrent que le poids des valves aortiques excisées en chirurgie présentait une bonne association avec la CVA, mais que cette association était meilleure chez les hommes que chez les femmes. Par ailleurs, pour un poids de valve donné, la proportion de fibrose est plus élevée chez les femmes que chez les hommes. La fibrose aurait donc un impact différent selon le sexe, tout comme la calcification. La SA chez les femmes aurait tendance à être plus d'ordre fibrotique tandis que les hommes présenteraient une SA à plus haute teneur en calcification (168). Tel que démontré par *Aggarwal et al.*, les femmes présentent moins de calcifications valvulaires pour atteindre une même sévérité hémodynamique que les hommes (156). Cette différence potentielle dans la physiopathologie de la SA entre le sexe masculin et le sexe féminin semble avoir un rôle de plus en plus important et semble mettre en avant certaines spécificités reliées au sexe (156, 168, 170).

Dans notre étude, nous nous sommes surtout concentrés sur l'effet de l'âge et du phénotype de la valve et relativement peu sur l'effet du sexe puisqu'il est déjà bien démontré que les femmes et les hommes présentent des relations différentes par rapport à la calcification valvulaire (156, 168, 170).

Récemment, *Thaden et al.* ont montré chez des patients opérés pour SA que malgré la présence d'une sévérité hémodynamique identique de la SA, les femmes présentaient des scores de CVA et des poids de valve plus faibles que les hommes, aussi bien chez les patients ayant une TVA que chez les patients ayant une BVA. Ils ont confirmé que les poids de valve corrélaient bien avec la CVA et que les différences de poids de valve persistaient après indexation par la surface corporelle ou par la taille de l'anneau aortique. Enfin, les auteurs montraient que le sexe masculin, la présence d'une BVA et la présence d'une taille d'anneau aortique augmentée étaient déterminants d'un poids de valve augmenté (170). Cette étude a étudié les scores de CVA, mais n'a cependant pas investigué le rôle potentiel de la fibrose.

Le processus de dégénérescence de la valve est accéléré et précoce chez les patients avec une BVA, donc il est possible que chez les jeunes patients, le processus menant à l'obstruction de la valve ne soit pas relié à des dépôts de calcification, car ces derniers se développeraient sur un plus long terme. Les stress mécaniques et hémodynamiques reliés à l'ouverture et à la fermeture de la valve anormale pourraient favoriser le développement de fibrose chez les jeunes patients alors que la calcification pourrait se développer sur plusieurs années chez les patients plus âgés, avec valves bicuspidés ou tricuspides. À défaut d'avoir plus de calcifications, les BVA sténosées auraient donc potentiellement plus de fibrose et de remodelage valvulaire (105, 167). La fibrose est donc un facteur important à étudier, mais elle présente l'inconvénient de ne pas encore posséder de modalité d'imagerie permettant de la mesurer correctement *in vivo*. En effet, l'échocardiographie Doppler ne permet pas de distinguer la calcification de la fibrose ; la tomodensitométrie permet de mesurer la CVA, mais ne détecte pas la fibrose et l'IRM n'a pas une résolution temporelle adéquate et suffisante pour mesurer la fibrose valvulaire *in vivo* (incapable de suivre correctement les mouvements des feuillets de la valve aortique). Actuellement, il n'est possible de mesurer correctement et de manière fiable la fibrose que lorsque la valve est excisée, c'est-à-dire *ex vivo*, en IRM ou par des méthodes histologiques telles que les colorations Trichrome de Masson. Pour mieux comprendre l'impact de la fibrose, il faudrait augmenter les recherches à ce sujet et améliorer les modalités d'imagerie pour pouvoir l'évaluer *in vivo* et pour que ce facteur puisse intervenir dans l'évaluation de la sévérité de la SA.

La prédominance de la fibrose, mais également la localisation de cette fibrose, serait aussi importante. *Chu et al.* ont démontré dans un modèle de souris que la présence de fibrose et le remodelage de la matrice de collagène se faisaient particulièrement au niveau des commissures valvulaires ce qui pourrait restreindre la mobilité de la valve et entraîner un développement accéléré de la SA (171). Ils ont utilisé un modèle de souris transgénique hypercholestérolémique et hypertendue pour étudier la fibrose dans la SA. Des souris hypertendues sont d'abord obtenues en croisant des souris hétérozygotes exprimant le gène humain de la rénine (REN^+) et des souris hétérozygotes exprimant le gène humain de l'angiotensinogène (AGT^+). Un quart des souris issues du croisement vont exprimer ces deux gènes ($REN^+ AGT^+$) et vont être hypertendues. Ensuite, des souris femelles déficientes pour l'apolipoprotéine E ($ApoE^{-/-}$) et donc présentant de l'hypercholestérolémie sont croisées avec des souris mâles hypertendues ($REN^+ AGT^+$) pour obtenir un modèle de souris hypercholestérolémique et hypertendue. Ce modèle murin de SA qui présente surtout de la fibrose et peu de calcifications est le 1^{er} modèle de SA ayant pour composante principale de la fibrose valvulaire. De manière intéressante chez ce modèle, l'hypercholestérolémie seule ne conduit pas à la fibrose des valves sur 12 mois, il faut une combinaison de l'hypercholestérolémie et de l'hypertension pour aboutir à une SA avec une forte composition de fibrose (171). Cette association nécessaire de l'hypertension pourrait s'expliquer par une augmentation du stress sur les feuillets de la valve aortique, mais aussi par l'activation du système rénine-angiotensine dont les propriétés pro-fibrosantes sont bien connues (105, 167).

Enfin, l'association différente entre la sévérité hémodynamique et la sévérité anatomique entre SA sur TVA et SA sur BVA pourrait potentiellement s'expliquer par les deux étiologies différentes de la maladie. La SA chez les BVA est reliée à l'anatomie valvulaire anormale et c'est cette anomalie qui prédispose par la suite le développement plus rapide et plus précoce de la SA. L'anomalie valvulaire entraîne de nombreuses perturbations et turbulences qui exercées de manière chronique sur les feuillets valvulaires aortiques accélèrent leurs rigidification, épaissement et calcification (109-111). Bien que les stress et perturbations hémodynamiques et mécaniques autour de la valve aortique bicuspidé semblent avoir un rôle important, le développement d'une SA sur une valve aortique bicuspidé serait peut-être d'abord relié à la pathologie intrinsèque de la BVA.

Conclusion

L'évaluation de la sévérité de la SA demeure un défi avec près de 30 % des patients qui présentent une discordance entre les paramètres hémodynamiques évalués par la méthode de référence : l'échocardiographie Doppler. Les patients avec une TVA, quel que soit leur âge, présentent une bonne corrélation entre la sévérité hémodynamique de la SA et la sévérité anatomique définie par la calcification valvulaire obtenue par tomодensitométrie. Les patients plus âgés avec une SA sur BVA présentent également une bonne association entre les sévérités hémodynamique et anatomique et cette dernière est similaire à celle retrouvée chez les patients avec TVA. Chez ces patients, la CVA semble donc être un indice fiable pour corroborer la sévérité hémodynamique dans les cas discordants ou incertains. Au contraire, il faut être plus prudent avec l'utilisation de la CVA chez les jeunes patients avec une BVA étant donné que les faux-négatifs sont plus nombreux (peu de calcifications, mais une SA hémodynamiquement significative). Cependant, d'autres études avec des cohortes plus importantes de patients avec BVA sont nécessaires pour confirmer ces résultats et mieux comprendre la physiopathologie de la BVA et son association avec la SA. En outre, il sera intéressant d'investiguer et de confirmer le rôle de la fibrose valvulaire, particulièrement chez les jeunes femmes présentant une SA sur BVA.

Bibliographie

1. 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.
2. Eveborn GW, Schirmer H, Heggelund G, Lunde P, Rasmussen K. The evolving epidemiology of valvular aortic stenosis. The Tromso Study. *Heart*. 2013;99(6):396-400.
3. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet*. 2006;368(9540):1005-11.
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. Roberts C. The congenitally bicuspid aortic valve: a study of 85 autopsy cases. *Am J Cardiol*. 1970;26:72-83.
6. Braverman AC, Guven H, Beardslee MA, Makan M, Kates AM, Moon MR. The bicuspid aortic valve. *Curr Probl Cardiol*. 2005;30(9):470-522.
7. 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. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(22):e57-185.
8. Ross JJJ, Braunwald E. Aortic stenosis. *Circulation*. 1968;37(7):V61-V7.
9. Otto CM. Timing of aortic valve surgery. *Heart*. 2000;84(2):211-8.
10. 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. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22(1):1-23.
11. Minners J, Allgeier M, Gohlke-Baerwolf C, Kienzle RP, Neumann FJ, Jander N. Inconsistencies of echocardiographic criteria for the grading of aortic valve stenosis. *Eur Heart J*. 2008;29(8):1043-8.
12. Koos R, Mahnken AH, Sinha AM, Wildberger JE, Hoffmann R, Kuhl HP. Aortic valve calcification as a marker for aortic stenosis severity: assessment on 16-MDCT. *AJR Am J Roentgenol*. 2004;183(6):1813-8.
13. Kaden JJ, Freyer S, Weisser G, Willingstorfer W, Bilbal A, Pflieger S, et al. Correlation of degree of aortic valve stenosis by Doppler echocardiogram to quantity of calcium in the valve by electron beam tomography. *Am J Cardiol*. 2002;90(5):554-7.
14. Cueff C, Serfaty JM, Cimadevilla C, Laissy JP, Himbert d, Tubach F, et al. Measurement of aortic valve calcification using multislice computed tomography: correlation with haemodynamic severity of aortic stenosis and clinical implication for patients with low ejection fraction. *Heart*. 2011;97(9):721-6.

15. Ferda J, Linhartova K, Kreuzberg B. Comparison of the aortic valve calcium content in the bicuspid and tricuspid stenotic aortic valve using non-enhanced 64-detector-row-computed tomography with prospective ECG-triggering. *Eur J Radiol.* 2008;68(3):471-5.
16. Charitos EI, Sievers HH. Anatomy of the aortic root: implications for valve-sparing surgery. *Ann Cardiothorac Surg.* 2013;2(1):53-6.
17. Misfeld M, Sievers HH. Heart valve macro- and microstructure. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2007;362(1484):1421-36.
18. Choo SJ, McRae G, Olomon JP, George GS, Davis W, Bureson-Bowles CL, et al. Aortic root geometry: Pattern of differences between leaflets and sinuses of Valsalva. *J Heart Valve Dis.* 1999;8:407-15.
19. Manning WJ. Asymptomatic aortic stenosis in the elderly: A clinical review. *JAMA.* 2013;10(14):1490-7.
20. Schoen FJ. Evolving concepts of cardiac valve dynamics: the continuum of development, functional structure, pathobiology, and tissue engineering. *Circulation.* 2008;118(18):1864-80.
21. Latif N, Sarathchandra P, Chester AH, Yacoub MH. Expression of smooth muscle cell markers and co-activators in calcified aortic valves. *Eur Heart J.* 2015;36(21):1335-45.
22. Leopold JA. Cellular mechanisms of aortic valve calcification. *Circ Cardiovasc Interv.* 2012;5(4):605-14.
23. Otto CM, Bonow RO. *Valvular heart disease: a companion to Braunwald's heart disease.* 4th ed 2014 2014.
24. Taylor PM. Biological matrices and bionanotechnology. *Philosophical transactions of the Royal Society of London Series B, Biological sciences.* 2007;362(1484):1313-20.
25. 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.
26. Ward C. Clinical significance of the bicuspid aortic valve. *Heart.* 2000;83(1):81-5.
27. 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. *Am J Cardiol.* 2004;93(5):661-3.
28. Padang R, Bagnall RD, Semsarian C. Genetic basis of familial valvular heart disease. *Circ Cardiovasc Genet.* 2012;5(5):569-80.
29. Cedars A, Braverman AC. The many faces of bicuspid aortic valve disease. *Progress in Pediatric Cardiology.* 34(2):91-6.
30. Davies RR, Kaple RK, Mandapati D, Gallo A, Botta DM, Jr., Elefteriades JA, et al. Natural history of ascending aortic aneurysms in the setting of an unreplaced bicuspid aortic valve. *Ann Thorac Surg.* 2007;83(4):1338-44.

31. Borger MA, David TE. Management of the valve and ascending aorta in adults with bicuspid aortic valve disease. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;17(2):143-7.
32. Siu SC, Silversides CK. Bicuspid aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(25):2789-800.
33. 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.
34. 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.
35. 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. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(24):2312-8.
36. Fernandez B, Fernandez MC, Duran AC, Lopez D, Martire A, Sans-Coma V. Anatomy and formation of congenital bicuspid and quadricuspid pulmonary valves in Syrian hamsters. *Anat Rec.* 1998;250(1):70-9.
37. Kappetein AP, Gittenberger-de Groot AC, Zwinderman AH, Rohmer J, Poelmann RE, Huysmans HA. The neural crest as a possible pathogenetic factor in coarctation of the aorta and bicuspid aortic valve. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1991;102(6):830-6.
38. Sievers HH, Schmidtke C. A classification system for the bicuspid aortic valve from 304 surgical specimens. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;133(5):1226-33.
39. Fernandes SM, Sanders SP, Khairy P, Jenkins KJ, Gauvreau K, Lang P, et al. Morphology of bicuspid aortic valve in children and adolescents. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44(8):1648-51.
40. Fernandes SM, Khairy P, Sanders SP, Colan SD. Bicuspid aortic valve morphology and interventions in the young. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(22):2211-4.
41. 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.
42. Huntington K, Hunter AG, Chan KL. A prospective study to assess the frequency of familial clustering of congenital bicuspid aortic valve. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30(7):1809-12.
43. Clementi M, Notari L, Borghi A, Tenconi R. Familial congenital bicuspid aortic valve : a disorder of uncertain inheritance. *Am J Med Genet.* 1996;62(4):336-8.
44. Brown C, Sane DC, Kitzman DW. Bicuspid aortic valves in monozygotic twins. *Echocardiography.* 2003;20(2):183-4.
45. McDonald K, Maurer BJ. Familial aortic valve disease: evidence for a genetic influence? *Eur Heart J.* 1989;10(7):676-7.

46. Prakash SK, Bosse 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). *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(8):832-9.
47. 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. *Am J Cardiol*. 2016;117(3):420-6.
48. Sans-Coma V, Fernandez B, Duran AC, Thiene G, Arque JM, Munoz-Chapuli R, et al. Fusion of valve cushions as a key factor in the formation of congenital bicuspid aortic valves in Syrian hamsters. *Anat Rec*. 1996;244(4):490-8.
49. 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.
50. Foffa I, Ait Ali L, Panesi P, Mariani M, Festa P, Botto N, et al. Sequencing of NOTCH1, GATA5, TGFBR1 and TGFBR2 genes in familial cases of bicuspid aortic valve. *BMC Med Genet*. 2013;14:44.
51. LaHaye S, Lincoln J, Garg V. Genetics of valvular heart disease. *Curr Cardiol Rep*. 2014;16(6):487.
52. Tadros TM, Klein MD, Shapira OM. Ascending aortic dilatation associated with bicuspid aortic valve: pathophysiology, molecular biology, and clinical implications. *Circulation*. 2009;119(6):880-90.
53. Laforest B, Andelfinger G, Nemer M. Loss of Gata5 in mice leads to bicuspid aortic valve. *J Clin Invest*. 2011;121(7):2876-87.
54. Shi LM, Tao JW, Qiu XB, Wang J, Yuan F, Xu L, et al. GATA5 loss-of-function mutations associated with congenital bicuspid aortic valve. *Int J Mol Med*. 2014;33(5):1219-26.
55. 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. *Pediatr Res*. 2014;76(2):211-6.
56. Lee TC, Zhao YD, Courtman DW, Stewart DJ. Abnormal aortic valve development in mice lacking endothelial nitric oxide synthase. *Circulation*. 2000;101(20):2345-8.
57. 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.
58. Pomerance A. The pathogenesis of aortic stenosis and its relation to age. *Br Heart J*. 1972;34:569-74.
59. 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.

60. 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.
61. Fenoglio JJ, Jr., McAllister HA, Jr., DeCastro CM, Davia JE, Cheitlin MD. Congenital bicuspid aortic valve after age 20. *Am J Cardiol.* 1977;39(2):164-9.
62. Subramanian R, Olson LJ, Edwards WD. Surgical pathology of pure aortic stenosis: a study of 374 cases. *Mayo Clin Proc.* 1984;59(10):683-90.
63. Turri M, Thiene G, Bortolotti U, Milano A, Mazzucco A, Gallucci V. Surgical pathology of aortic valve disease. A study based on 602 specimens. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1990;4(10):556-60.
64. 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 Clin Proc.* 1999;74(1):14-26.
65. Verma S, Siu SC. Aortic dilatation in patients with bicuspid aortic valve. *N Engl J Med.* 2014;370(20):1920-9.
66. McKusick VA. Association of congenital bicuspid aortic valve and Erdheim's cystic medial necrosis. *Lancet.* 1972;1(7758):1026-7.
67. Hope MD, Hope TA, Meadows AK, Ordovas KG, Urbania TH, Alley MT, et al. Bicuspid aortic valve : four-dimensional MR evaluation of ascending aortic systolic flow patterns. *Radiology.* 2010;255(1):53-61.
68. Robicsek F, Thubrikar MJ, Cook JW, Fowler B. The congenitally bicuspid aortic valve: how does it function? Why does it fail? *Ann Thorac Surg.* 2004;77(1):177-85.
69. Girdauskas E, Borger MA, Secknus MA, Girdauskas G, Kuntze T. Is aortopathy in bicuspid aortic valve disease a congenital defect or a result of abnormal hemodynamics? A critical reappraisal of a one-sided argument. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2011;39(6):809-14.
70. Nkomo VT, Enriquez-Sarano M, Ammash NM, Melton LJ, 3rd, Bailey KR, Desjardins V, et al. Bicuspid aortic valve associated with aortic dilatation: a community-based study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23(2):351-6.
71. Cecconi M, Manfrin M, Moraca A, Zanoli R, Colonna PL, Bettuzzi MG, et al. Aortic dimensions in patients with bicuspid aortic valve without significant valve dysfunction. *Am J Cardiol.* 2005;95(2):292-4.
72. Fernandes S, Khairy P, Graham DA, Colan SD, Galvin TC, Sanders SP, et al. Bicuspid aortic valve and associated aortic dilation in the young. *Heart.* 2012;98(13):1014-9.
73. 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.* 2008;94(12):1634-8.
74. Larson EW, Edwards WD. Risk factors for aortic dissection: a necropsy study of 161 cases. *Am J Cardiol.* 1984;53(6):849-55.

75. 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). *Eur Heart J*. 2014;35(41):2873-926.
76. Sachdev V, Matura LA, Sidenko S, Ho VB, Arai AE, Rosing DR, et al. Aortic valve disease in Turner syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(19):1904-9.
77. Nistri S, Porciani MC, Attanasio M, Abbate R, Gensini GF, Pepe G. Association of Marfan syndrome and bicuspid aortic valve: frequency and outcome. *Int J Cardiol*. 2012;155(2):324-5.
78. Goldberg SH, Elmariah S, Miller MA, Fuster V. Insights into degenerative aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(13):1205-13.
79. Roberts WC, Ewy GA, Glancy DL, Marcus FI. Valvular stenosis produced by active infective endocarditis. *Circulation*. 1967;36(3):449-51.
80. Buchbinder N, Roberts W. Left-sided valvular active infective endocarditis. A study of forty-five necropsy patients. *Am J Med*. 1972;53:20-35.
81. Warda M, Khan A, Massumi A, Mathur V, Klima T, Hall RJ. Radiation-induced valvular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 1983;2(1):180-5.
82. Smith JG, Luk K, Schulz CA, Engert JC, Do R, Hindy G, et al. Association of low-density lipoprotein cholesterol-related genetic variants with aortic valve calcium and incident aortic stenosis. *JAMA*. 2014;312(17):1764-71.
83. Lawrie GM. Role of Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI) Versus Conventional Aortic Valve Replacement in the Treatment of Aortic Valve Disease. *Methodist DeBakey Cardiovascular Journal*. 2012;8(2):4-8.
84. Rossi A, Faggiano P, Amado AE, Ciccoira M, Bonapace S, Franceschini L, et al. Aortic valve sclerosis is a marker of atherosclerosis independently of traditional clinical risk factors. Analysis in 712 patients without ischemic heart disease. *Int J Cardiol*. 2012;158(1):163-4.
85. Prasad Y, Bhalodkar NC. Aortic sclerosis--a marker of coronary atherosclerosis. *Clin Cardiol*. 2004;27(12):671-3.
86. 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. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29(3):630-4.
87. Cosmi JE, Kort S, Tunick PA, Rosenzweig BP, Freedberg RS, Katz ES, et al. The risk of the development of aortic stenosis in patients with "benign" aortic valve thickening. *Arch Intern Med*. 2002;162(20):2345-7.
88. Coffey S, Cox B, Williams MJ. The prevalence, incidence, progression, and risks of aortic valve sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(25 Pt A):2852-61.

89. Miller JD, Weiss RM, Heistad DD. Calcific aortic valve stenosis: methods, models, and mechanisms. *Circ Res*. 2011;108(11):1392-412.
90. Mathieu P, Boulanger MC. Basic mechanisms of calcific aortic valve disease. *Can J Cardiol*. 2014;30(9):982-93.
91. Freeman RV, Otto CM. Spectrum of calcific aortic valve disease: pathogenesis, disease progression, and treatment strategies. *Circulation*. 2005;111(24):3316-26.
92. Chen JH, Simmons CA. Cell-matrix interactions in the pathobiology of calcific aortic valve disease: critical roles for matricellular, matricrine, and matrix mechanics cues. *Circ Res*. 2011;108(12):1510-24.
93. Dweck MR, Boon NA, Newby DE. Calcific aortic stenosis: A disease of the valve and the myocardium. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(19):1854-63.
94. O'Brien KD, Reichenbach DD, Marcovina SM, Kuusisto J, Alpers CE, Otto CM. Apolipoproteins B, (a), and E accumulate in the morphologically early lesion of 'degenerative' valvular aortic stenosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1996;16(4):523-32.
95. Mohty D, Pibarot P, Després JP, Côté C, Arsenault B, Cartier A, 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(1):187-93.
96. Côté C, Pibarot P, Després JP, Mohty D, Cartier A, Arsenault BJ, et al. Association between circulating oxidised low-density lipoprotein and fibrocalcific remodelling of the aortic valve in aortic stenosis. *Heart*. 2008;94(9):1175-80.
97. 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. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(11):1236-46.
98. 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.
99. 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(5):470-7.
100. Abdelbaky A, Corsini E, Figueroa AL, Subramanian S, Fontanez S, Emami H, et al. Early aortic valve inflammation precedes calcification: a longitudinal FDG-PET/CT study. *Atherosclerosis*. 2015;238(2):165-72.
101. Côté N, Mahmut A, Bossé Y, Couture C, Pagé S, Trahan S, et al. Inflammation is associated with the remodeling of calcific aortic valve disease. *Inflammation*. 2013;36(3):573-81.
102. Wallby L, Janerot-Sjöberg B, Steffensen T, Broqvist M. T lymphocyte infiltration in non-rheumatic aortic stenosis: a comparative descriptive study between tricuspid and bicuspid aortic valves. *Heart*. 2002;88(4):348-51.
103. Côté N, Pibarot P, Pépin A, Fournier D, Audet A, Arsenault B, et al. Oxidized low-density lipoprotein, angiotensin II and increased waist circumference are associated with valve inflammation in prehypertensive patients with aortic stenosis. *Int J Cardiol*. 2010;145(3):444-9.

104. Fujisaka T, Hoshiga M, Hotchi J, Takeda Y, Jin D, Takai S, et al. Angiotensin II promotes aortic valve thickening independent of elevated blood pressure in apolipoprotein-E deficient mice. *Atherosclerosis*. 2013;226(1):82-7.
105. Côté N, Couture C, Pibarot P, Després JP, Mathieu P. Angiotensin receptor blockers are associated with a lower remodelling score of stenotic aortic valves. *Eur J Clin Invest*. 2011;41(11):1172-9.
106. Guauque-Olarte S, Messika-Zeitoun D, Droit A, Lamontagne M, Tremblay-Marchand J, Lavoie-Charland E, et al. Calcium signaling pathway genes RUNX2 and CACNA1C are associated with calcific aortic valve disease. *Circ Cardiovasc Genet*. 2015;8(6):812-22.
107. Kaden JJ, Bickelhaupt S, Grobholz R, Vahl CF, Hagl S, Brueckmann M, et al. Expression of bone sialoprotein and bone morphogenetic protein-2 in calcific aortic stenosis. *J Heart Valve Dis*. 2004;13(4):560-6.
108. Mathieu P, Boulanger MC, Bouchareb R. Molecular biology of calcific aortic valve disease: towards new pharmacological therapies. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2014;12(7):851-62.
109. 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*. 2015;32(2):372-82.
110. Otto CM. Calcification of bicuspid aortic valves. *Heart*. 2002;88(4):321-2.
111. Edwards JE. The congenital bicuspid aortic valve. *Circulation*. 1961;23:485-8.
112. 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.
113. Robicsek F, Thubrikar MJ, Cook JW, Fowler B. The congenitally bicuspid aortic valve: how does it function? Why does it fail? *Ann Thorac Surg*. 2004;77(1):177-85.
114. Deutscher S, Rockette HE, Kirshnaswami V. Diabetes and hypercholesterolemia among patients with calcific aortic stenosis. *J Chronic Dis*. 1984;37:407-15.
115. Hoagland PM, Cook F, Flatley M, Walker C, Goldman L. Case-control analysis of risk factors for presence of aortic stenosis in adults (age 50 and over). *Am J Cardiol*. 1985;55:744-7.
116. 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*. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29(3):630-4.
117. Lindroos M, Kupari M, Valvanne J, Strandberg T, Heikkila J, Tilvis R. Factors associated with calcific aortic valve degeneration in the elderly. *Eur Heart J*. 1994;15(7):865-70.
118. Aronow WS, Schwartz KS, Koenigsberg M. Correlation of serum lipids, calcium, and phosphorus, diabetes mellitus and history of systemic hypertension with presence or absence of calcified or thickened aortic cusps or root in elderly patients. *Am J Cardiol*. 1987;59(9):998-9.

119. Zezulka A, Mackinnon J, Beevers DG. Hypertension in aortic valve disease and its response to valve replacement. *Postgrad Med J.* 1992;68(797):180-5.
120. Katz R, Wong ND, Kronmal R, Takasu J, Shavelle DM, Probstfield JL, et al. Features of the metabolic syndrome and diabetes mellitus as predictors of aortic valve calcification in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Circulation.* 2006;113(17):2113-9.
121. Aronow WS, Ahn C, Kronzon I, Goldman ME. Association of coronary risk factors and use of statins with progression of mild valvular aortic stenosis in older persons. *Am J Cardiol.* 2001;88(6):693-5.
122. Lindman BR, Clavel MA, Mathieu P, Iung B, Lancellotti P, Otto CM, et al. Calcific aortic stenosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2:1-28.
123. Gjesdal O, Bluemke DA, Lima JA. Cardiac remodeling at the population level--risk factors, screening, and outcomes. *Nat Rev Cardiol.* 2011;8(12):673-85.
124. Otto CM, Lind BK, Kitzman DW, Gersh BJ, Siscovick DS. Association of aortic-valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly. *N Engl J Med.* 1999;341(3):142-7.
125. Kang DH, Park SJ, Rim JH, Yun SC, Kim DH, Song JM, et al. Early surgery versus conventional treatment in asymptomatic very severe aortic stenosis. *Circulation.* 2010;121(13):1502-9.
126. Brown ML, Pellikka PA, Schaff HV, Scott CG, Mullany CJ, Sundt TM, et al. The benefits of early valve replacement in asymptomatic patients with severe aortic stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;135(2):308-15.
127. Vahanian A, Iung B. The new ESC/EACTS guidelines on the management of valvular heart disease. *Arch Cardiovasc Dis.* 2012;105(10):465-7.
128. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivias G, Baumgartner H, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *European heart journal.* 2012;33(19):2451-96.
129. Pibarot P, Dumesnil JG. Prosthetic heart valves: Selection of the optimal prosthesis and long-term management. *Circulation.* 2009;119(7):1034-48.
130. Chikwe J, Filsoufi F, Carpentier AF. Prosthetic valve selection for middle-aged patients with aortic stenosis. *Nat Rev Cardiol.* 2010;7(12):711-9.
131. El-Hamamsy I, Poirier NC. What is the role of the Ross procedure in today's armamentarium? *Can J Cardiol.* 2013;29(12):1569-76.
132. Stelzer P. The Ross procedure: state of the art 2011. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;23(2):115-23.
133. Bauer T, Linke A, Sievert H, Kahlert P, Hambrecht R, Nickenig G, et al. Comparison of the effectiveness of transcatheter aortic valve implantation in patients with stenotic bicuspid versus tricuspid aortic valves (from the German TAVI Registry). *Am J Cardiol.* 2014;113(3):518-21.

134. Mylotte D, Lefevre T, Sondergaard L, Watanabe Y, Modine T, Dvir D, et al. Transcatheter aortic valve replacement in bicuspid aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(22):2330-9.
135. 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. *Circulation*. 2016;133(7):680-6.
136. Gorlin R, Gorlin SG. Hydraulic formula for calculation of the area of the stenotic mitral valve, other cardiac valves, and central circulatory shunts. *Am Heart J*. 1951;41:1-29.
137. 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. *Am J Cardiol*. 1983;51(9):1469-73.
138. Chan KL, Stinson WA, Veinot JP. Reliability of transthoracic echocardiography in the assessment of aortic valve morphology: pathological correlation in 178 patients. *Can J Cardiol*. 1999;15(1):48-52.
139. 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 Am J Roentgenol*. 2010;195(4):895-9.
140. Pibarot P, Dumesnil JG. Improving assessment of aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(3):169-80.
141. Quinones MA, Otto CM, Stoddard M, Waggoner A, Zoghbi WA. Recommendations for quantification of Doppler echocardiography: a report from the Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2002;15(2):167-84.
142. Rosenhek R, Binder T, Porenta G, Lang I, Christ G, Schemper M, et al. Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2000;343(9):611-7.
143. Willmann JK, Weishaupt D, Lachat M, Kobza R, Roos JE, Seifert B, et al. Electrocardiographically gated multi-detector row CT for assessment of valvular morphology and calcification in aortic stenosis. *Radiology*. 2002;225(1):120-8.
144. Feuchtner GM, Dichtl W, Friedrich GJ, Frick M, Alber H, Schachner T, et al. Multislice computed tomography for detection of patients with aortic valve stenosis and quantification of severity. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(7):1410-7.
145. Alkadhi H, Wildermuth S, Plass A, Bettex D, Baumert B, Leschka S, et al. Aortic stenosis: comparative evaluation of 16-detector row CT and echocardiography. *Radiology*. 2006;240(1):47-55.
146. 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.
147. 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. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(24):2329-38.

148. Pouleur AC, le Polain de Waroux JB, Pasquet A, Vanoverschelde JL, Gerber BL. Aortic valve area assessment: multidetector CT compared with cine MR imaging and transthoracic and transesophageal echocardiography. *Radiology*. 2007;244(3):745-54.

149. Morin RL, Gerber TC, McCollough CH. Radiation dose in computed tomography of the heart. *Circulation*. 2003;107(6):917-22.

150. Orwat S, Diller GP, Baumgartner H. Imaging of congenital heart disease in adults: choice of modalities. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2014;15(1):6-17.

151. 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. *J Magn Reson Imaging*. 2008;28(4):873-8.

152. Caruthers SD, Lin SJ, Brown P, Watkins MP, Williams TA, Lehr KA, et al. Practical value of cardiac magnetic resonance imaging for clinical quantification of aortic valve stenosis: comparison with echocardiography. *Circulation*. 2003;108(18):2236-43.

153. 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. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015.

154. Nguyen V, Cimadevilla C, Estellat C, Codogno I, Huart V, Benessiano J, et al. Haemodynamic and anatomic progression of aortic stenosis. *Heart*. 2015;101(12):943-7.

155. 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.

156. Aggarwal SR, Clavel MA, Messika-Zeitoun D, Cueff C, Malouf J, Aroz PA, et al. Sex differences in aortic valve calcification measured by multidetector computed tomography in aortic stenosis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6(1):40-7.

157. 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.

158. Sawaya F, Liff D, Stewart J, Lerakis J, Babaliaros V. Aortic stenosis: a contemporary review. *Am J Med Sci*. 2012;343(6):490-6.

159. Mathieu P, Bouchareb R, Boulanger MC. Innate and Adaptive Immunity in Calcific Aortic Valve Disease. *J Immunol Res*. 2015;2015:851945 (article ID number).

160. Messika-Zeitoun D, Aubry MC, Detaint D, Bielak LF, Peyser PA, Sheedy PF, et al. Evaluation and clinical implications of aortic valve calcification measured by electron-beam computed tomography. *Circulation*. 2004;110(3):356-62.

161. Koos R, Mahnken AH, Kuhl HP, Muhlenbruch G, Mevissen V, Stork L, et al. Quantification of aortic valve calcification using multislice spiral computed tomography: comparison with atomic absorption spectroscopy. *Invest Radiol*. 2006;41(5):485-9.
162. Capoulade R, Larose É, Mathieu P, Clavel MA, Dahou A, Arsenault M, et al. Visceral adiposity and left ventricular mass and function in patients with aortic stenosis: The PROGRESSA study. *Can J Cardiol*. 2014;30(9):1080-7.
163. Capoulade R, Mahmut A, Tastet L, Arsenault M, Bédard E, Dumesnil JG, et al. Impact of plasma Lp-PLA2 activity on the progression of aortic stenosis: the PROGRESSA study. *J Am Coll Cardiol Img*. 2015;8(1):26-33.
164. 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. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016.
165. 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. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(2):291-8.
166. Roberts WC, Vowels TJ, Filardo G, Ko JM, Mathur RP, Shirani J. Natural history of unoperated aortic stenosis during a 50-year period of cardiac valve replacement. *Am J Cardiol*. 2013;112(4):541-53.
167. Côté N, Mahmut A, Fournier D, Pépin A, Couture C, Després JP, et al. Angiotensin receptor blockers are associated with reduced fibrosis and interleukin-6 expression in calcific aortic valve disease. *Pathobiology*. 2014;81(1):15-24.
168. Simard L, Dagenais F, Pibarot P, Mathieu P, Mahmut A, Couture C, et al. Impact of sex on aortic valve calcification and fibrosis in aortic stenosis. *Canadian J Cardiology*. 2015;31:S312-S3.
169. 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. *Can J Cardiol*. 2014;30(12):1676-83.
170. Thaden JJ, Nkomo VT, Suri RM, Maleszewski JJ, Soderberg DJ, Clavel MA, et al. Sex-related differences in calcific aortic stenosis: correlating clinical and echocardiographic characteristics and computed tomography aortic valve calcium score to excised aortic valve weight. *Eur Heart J*. 2016;37(8):693-9.
171. Chu Y, Lund DD, Doshi H, Keen HL, Knudtson KL, Funk ND, et al. Fibrotic aortic valve stenosis in hypercholesterolemic/hypertensive mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016;36(3):466-74.