

Université de Montréal

**La procédure de Ross: Propriétés biomécaniques de l'artère pulmonaire en
fonction du phénotype valvulaire aortique**

Par

Pierre Olivier Dionne

Programme de Sciences Biomédicales

Université de Montréal

Faculté de Médecine

Mémoire présenté à la Faculté des Études Supérieures
en vue de l'obtention du grade de Maîtrise ès sciences (M.Sc.)
en Sciences Biomédicales

Septembre 2016

©, Pierre Olivier Dionne, 2016

Résumé

La procédure de Ross: Propriétés biomécaniques de l'artère pulmonaire en fonction du phénotype valvulaire aortique

Pierre Olivier Dionne, Evan Wener, Alexander Emmott, Raymond Cartier, Rosaire Mongrain, Richard Leask et Ismail El-Hamamsy

OBJECTIFS: Le but de cette étude est de déterminer si les propriétés des artères pulmonaires des patients bénéficiant d'une procédure de Ross ayant une valve aortique bicuspidée sont différentes que celles des patients ayant une valve aortique tricuspide.

MÉTHODOLOGIE: Trente-deux artères pulmonaires et 20 aortes ont été prélevées chez des patients subissant une procédure de Ross au moment de la chirurgie, dans une cohorte de 32 patients. L'analyse histologique et l'étude tensile equi-biaxiale ex-vivo complétées dans les 8 heures suivant le prélèvement furent utilisées afin d'évaluer les différences entre les groupes de patients et entre les artères pulmonaires et les aortes ascendantes.

RÉSULTATS: Il n'y avait aucune différence d'épaisseur au niveau des artères pulmonaires lorsque comparées en fonction du phénotype valvulaire aortique ($P = 0.94$). Il n'y avait aucune différence au niveau des propriétés tensiles parmi les aortes et les artères pulmonaires lorsque comparées en fonction du phénotype valvulaire. Lorsque comparées en fonction de leur indication chirurgicale, les artères pulmonaires de patients ayant une régurgitation aortique pure étaient moins rigides que leur contre-partie ($P = 0.002$). Il n'y avait aucune différence au niveau du nombre de lamelles élastiques entre les spécimens d'artère pulmonaire en fonction du phénotype valvulaire aortique (Tricuspide, bicuspidée ou unicuspidée), ni entre les spécimens aortiques.

CONCLUSION: Aucune différence significative ne fut observée au niveau des propriétés biomécaniques des artères pulmonaires lorsque comparées selon leur phénotype valvulaire aortique associé.

Mots-clés: Procédure de Ross, Artère pulmonaire, Biomécanique, Dilatation

Abstract

The Ross procedure: biomechanical properties of the pulmonary artery according to aortic valve phenotype

Pierre Olivier Dionne, Evan Wener, Alexander Emmott, Raymond Cartier, Rosaire Mongrain, Richard Leask and Ismail El-Hamamsy

OBJECTIVES: The aim of this study is to determine whether patients undergoing the Ross procedure with bicuspid aortic valves have different pulmonary artery biomechanical properties from those with tricuspid valves.

METHODS: Thirty-two pulmonary arteries and 20 aortas were obtained from patients undergoing the Ross procedure at the time of surgery, from a cohort of 32 patients. Histological analysis and ex vivo equi-biaxial tensile testing completed within 8 hours of surgery were used to evaluate differences in patient groups and between the pulmonary artery and the ascending aorta.

RESULTS: There was no difference in thickness among pulmonary arteries when compared according to aortic valve phenotype ($P = 0.94$). There was no difference in the tensile tissue properties among aortas and pulmonary arteries when compared according to aortic valve phenotype, in either the circumferential or longitudinal axis. When compared according to the main surgical indication, pulmonary artery walls from patients with pure aortic regurgitation were less stiff than their counterparts ($P = 0.002$). There was no difference in the number of elastic lamellae in pulmonary artery specimens from the three different aortic valve phenotypes (Tricuspid, bicuspid or unicuspid), as well as in the aortic specimens.

CONCLUSION: No significant differences were observed in the biomechanical properties of pulmonary arteries when compared according to aortic valve phenotype.

Keywords: Ross procedure, Pulmonary artery, Biomechanics, Dilatation

Table des matières

Résumé	ii
Abstract	iv
Table des matières	vi
Liste des tableaux	ix
Liste des figures	x
Liste des sigles et abréviations	xiii
Remerciements	xvii
Chapitre 1 : Introduction	1
Objectifs	2
Chapitre 2 : La racine aortique	3
Anatomie de la racine aortique	3
Sinus de Valsalva	4
Les feuillets	5
Cycle cardiaque	8
Flux trans-aortique	10
Distribution du stress	12
Résumé	14
Chapitre 3 : Les malformations congénitales de la valve aortique	15
Étiologie de la bicuspidie aortique	16
Génétique	17
Histologie	18
Classification	18
Conséquences hémodynamiques et cliniques de la bicuspidie	19
Complications vasculaires de la bicuspidie	20
Résumé	21
Chapitre 4 : La structure aortique	23

L'élastine	25
Collagène	27
Fibrilline et microfibrille	29
Fibulines	30
Chapitre 5 : La biomécanique vasculaire	31
Introduction	31
Stress	33
Élongation (<i>strain</i>)	34
Module élastique	34
Mécanique vasculaire	36
Anisotropie	36
Viscoélasticité	37
Hystérésie	37
La relaxation au stress	38
Allongement	39
Chapitre 6 : La procédure de Ross	41
Introduction	41
Avantages de la procédure de Ross	42
Techniques d'implantation	43
Limitations potentielles de la procédure de Ross	44
Chapitre 7 : Méthodologie	46
Population à l'étude	46
Analyse biomécanique	47
Analyse histologique	48
Analyse statistique	49
Chapitre 8 : Article et résultats	50
Chapitre 9 : Discussion	80
Voies futures	80
Imagerie moléculaire	80

Génotypage	81
Imagerie fonctionnelle.....	82
Étude clinique randomisée	82
Chapitre 10 : Conclusion	84
Bibliographie.....	i

Liste des tableaux

Tableau I. Tableau des complications associées à la bicuspidie aortique. AI: régurgitation aortique, AS: Sténose aortique, LV: Ventricule gauche ²⁸	21
--	----

Liste des figures

Figure 1. Anatomie de la racine aortique. A: Jonction sinotubulaire. B: Jonction aorto-ventriculaire. C: Anneau aortique. LVOT: Chambre de chasse du ventricule gauche. R: Feuillet coronarien droit. N: Feuillet non-coronarien. L: Feuillet coronarien gauche.⁵ 3

Figure 2. Graphique de vecteur généré par résonance magnétique 4D sensible au flux de la valve aortique tricuspide. La flèche identifie un vortex en regard du sinus coronarien gauche. ¹⁶ 5

Figure 3. Représentation schématique de l'architecture du feuillet aortique avec la *fibrosa* du côté aortique, la *ventricularis* du côté ventriculaire et la *spongiosa* entre les 2 couches. Les cellules endothéliales (VEC) recouvrent la portion en contact avec le sang. VIC: Cellules interstitielles valvulaires. GAGs: Glycosaminoglycans. ¹⁷ 6

Figure 4. Schéma illustrant certaines voies de mécanotransduction activées au sein des cellules endothéliales valvulaires. Les cellules sentent le stress de cisaillement grâce à leurs mécanorécepteurs qui mènent à l'activation de médiateurs intracellulaires tel que le facteur nucléaire amplificateur des chaînes légères kappa des cellules lymphocytaires bêtas (NFκB). Le résultat de l'activation de cette voie provoque en de multiples effets tels que l'expression de certains marqueurs anti-oxydatifs et anti-inflammatoires. ¹⁴ 7

Figure 5. Coupe histologique démontrant les 3 couches d'un feuillet aortique. Les cellules endothéliales recouvrent le côté aortique et ventriculaire. SMCs: Cellules musculaires lisses. ^{8,14} 8

Figure 6. Changements actifs tridimensionnels des différents composants de la racine aortique lors du cycle cardiaque⁶ IVC: Contraction isovolumétrique. IVR: Relaxation isovolumétrique. L: Sinus coronarien gauche. R: Sinus coronarien droit. NC: Sinus non-coronarien. 10

Figure 7. Profils de flux créés par différentes bioprothèses sténosantes²¹ A; Normal. B; Sténose légère. C; Sténose modérée. D; Sténose sévère. Notez la turbulence du flux distalement. 11

Figure 8. Reconstruction tridimensionnelle par résonance magnétique de 4 profils de vitesse à travers quatre types de valves, de gauche à droite: Autogreffe pulmonaire, homogreffe, bioprothèse et valve normale. À noter que l'autogreffe pulmonaire reproduit le mieux le profil de la valve normale. ²² 12

Figure 9. Moyennes de magnitudes de déformation à 42 sites marqués au niveau d'un feuillet aortique issu de valves porcines (n=6) testées ex-vivo en diastole précoce (début de la phase de mise en tension) , en diastole maximale (gradient transaortique diastolique maximal), en mi-diastole (temps milieu de la diastole) et en fin de diastole. La déformation radiale, circonférentielle et axiale ont été étudiées. ²³

13

Figure 10. Classification schématique des types de valves aortiques bicuspidées en fonction du nombre de raphe (ligne foncée) ainsi que leur prévalence respective dans un échantillon opératoire de 304 patients. ³⁵ 19

Figure 11. Représentation graphique d'une unité lamellaire. Les microfibrilles de fibrilline ancrent les cellules musculaires lisses aux lamelles d'élastine. ²⁸ 24

Figure 12. Histogramme illustrant la manière dont l'aorte abdominale et thoracique évoluent après la naissance. Nb=Nouveau-né. Ad=Adulte. ⁴² 25

Figure 13. Expression de collagène et d'élastine chez la souris dans la période prénatale et anténatale. L'expression augmente à partir du jour prénatal 14, atteint un sommet au jour postnatal 15 et diminue rapidement jusqu'au jour postnatal 30. C: Somme normalisée d'expression des gènes de collagène et d'élastine. ³⁴ 26

Figure 14. Représentation schématique d'une unité lamellaire. Chacune des cellules musculaires lisses (SMC) est liée à la lamelle d'élastine (EL) supérieure par l'entremise de protrusions d'élastine en contact avec la surface cellulaire rugueuse. La cellule musculaire lisse à la droite est liée à la lamelle d'élastine inférieure par des fibres d'oxytalan contenant la fibrilline et du collagène VI. Les lamelles d'élastine sont associées à des fibres épaisses de collagène (Coll). ⁴⁹ 28

Figure 15. Figure illustrant la relation entre le stress et l'élongation (*strain*) de la paroi vasculaire humaine. Notez que l'étendue physiologique s'étend de 0.5 à 0.8 et que la relation est curvilinéaire. ³⁴ 33

Figure 16. Figure illustrant l'aire (en bleu) et la direction de la force (en rouge) permettant de calculer le stress (σ). 34

Figure 17. Figure illustrant le module élastique (en rouge) à 60% d'élongation d'un matériel avec une relation stress-élongation non linéaire. 35

Figure 18. Figure illustrant la relation entre les dimensions, les stress et les paramètres physiologiques au niveau du vaisseau. t:épaisseur de la paroi, r_i =rayon interne, l=longueur, σ_θ =stress circonférentiel, σ_z =stress longitudinal, τ_w =stress de cisaillement, P=pression, Q=flux sanguin et F(l)=force de tension.³⁴ 36

Figure 19. Courbe stress-élongation d'un spécimen d'aorte soumis à la tensimétrie biaxiale. Notez l'aire entre les 2 courbes de la même couleur. La courbe du haut représente le cycle de mise sous tension et la courbe du bas représente la courbe de relâchement. L'aire entre ces 2 courbes correspond à l'énergie perdue entre les 2 cycles, il s'agit de l'hystérésis..... 38

Figure 20. Figure illustrant le phénomène de relaxation au stress. Avec le temps, les fibres du polymère se parallélisent, réduisant ainsi le stress. 39

Figure 21. Figure illustrant la relation entre le stress et l'élongation en deçà et au-delà de la limite d'élasticité. La région verte correspond à la relation en deçà de la limite d'élasticité et la région rouge correspond à la relation au-delà de la limite d'élasticité. La pente de la région sous cette limite correspond au module élastique.40

Figure 22. Schéma représentant une procédure de Ross complétée. L'autogreffe pulmonaire est maintenant en position aortique et l'homogreffe pulmonaire est en position pulmonaire (gracieuseté de <http://www.cts.usc.edu/rossprocedure.html>). ... 42

Figure 23. Comparaison de la survie actuarielle suite à un remplacement valvulaire aortique par autogreffe (Ross), un remplacement valvulaire aortique par homogreffe et la population générale appareillée.³ 43

Figure 24. Liberté prédite de survenue de régurgitation aortique (plus que légère) selon le sexe et la pathologie valvulaire initiale. Female=femme, Male=Homme, AS=Sténose aortique et AI=Régurgitation aortique.⁴ 45

Liste des sigles et abréviations

4D : Quatre dimensions

A : Aire

ACTA2 : Actine alpha 2

Ad : Adulte

AI : Régurgitation aortique

Akt : Kinase de protéine B

ANOVA : Analyse de variance

AP-1 : Activateur de protéine 1

AS : Sténose aortique

BMP : *Bone morphogenic proteins*

CB-EGF : Facteur de croissance épidermique se liant au calcium

CHAD : Précurseur de chondro-adhérine

CHI3L1 : *Chitinase-3-like protein 1*

cm : Centimètre

CMLV : Cellule musculaire lisse vasculaire

Col3A1 : Chaînes alpha 1 du collagène type 3

Col5A1 : Chaînes alpha 1 du collagène type 5

Coll : Collagène

EL : Lamelle d'élastine

eNOS : Synthase d'oxyde nitrique endothélial

ERK-5 : Kinase 5 régulée par des signaux extracellulaires

F : Force

F(l) : Force de tension

Fbn : Fibrilline

GAG: Glycosaminoglycan

ICAM-1 : Molécule d'adhésion intracellulaire 1

IKK : Complexe enzymatique d'inhibition des chaînes légères kappa des cellules lymphocytaires bêtas

ITM2A : Protéine membranaire intégrale 2A
IVC : Contraction isovolumétrique
IVR : Relaxation isovolumétrique
KCNJ2 : Gène codant pour la *Potassium Voltage-Gated Channel Subfamily J Member 2*
kDa : Kilodalton
KLF2 : Facteur 2 Krüppel-like
kPa : Kilopascal
L : Gauche
l : Longueur
L : Longueur finale
L₀ : Longueur initiale
LV : Ventricule gauche
LVOT : Chambre de chasse du ventricule gauche
m : Mètre
m/s : Mètre par seconde
MAF : Facteur de transcription Maf
mm : Millimètres
MYH11 : Myosine 11
N : Newton
Nb : Nouveau-né
NFκB : Facteur nucléaire amplificateur des chaînes légères kappa des cellules lymphocytaires bêtas
NOTCH1 : Gène codant pour la famille de protéines transmembranaire Notch de type 1
P : Pression
PI3K : Kinase du phosphoinositide 3
Q : Flux sanguin
R : Droit
Rac : Protéine Rac
RGD : Acide arginylglycylaspartique

Rho : Protéine Rho

r_i : Rayon interne

RNI : Rapport normal international

SMAD3 : Mothers against decapentaplegic homolog 3

SMC : Cellule musculaire lisse

SOX-9 : Facteur de transcription SOX-9

t : Épaisseur de la paroi

TGF- β : *Transforming growth factor beta*

TGFR : Récepteur du *transforming growth factor β*

VCAM-1 : Molécule d'adhésion cellulaire vasculaire 1

VE-cadherin : Cadhérine vasculaire endothéliale

VEC : Cellule endothéliale vasculaire

VIC : Cellule interstitielle valvulaire

β : Béta

Δ : Delta

ε : Élongation, *strain*

λ : Module élastique

μg : Microgramme

μm : Micromètre

σ : Stress

σ_z : Stress longitudinal

σ_θ : Stress circonférentiel

τ_w : Stress de cisaillement

*À Lisa Marie et à ma famille pour
leur amour et leur soutien
inconditionnel tout au long de ce
parcours*

Remerciements

Je désire d'abord témoigner mon appréciation aux membres du jury pour avoir évalué ce mémoire. Cet ouvrage a été réalisé grâce aux efforts concertés des membres d'une équipe extraordinaire.

Je tiens à remercier Dr Denis Bouchard de m'avoir aiguillé sur la possibilité de travailler avec un jeune chirurgien-chercheur dynamique tel que Dr El-Hamamsy.

Il m'est un agréable devoir de souligner l'influence et la motivation qu'ont exercées sur moi mon directeur et co-directeur, Dr Ismail El-Hamamsy et Dr Louis-Mathieu Stevens.

Merci Amélie Bourget pour votre compréhension et votre assistance technique. Merci à Evan Wener et Alexander Emmot pour votre assistance technique et votre persévérance à m'aider à saisir les fondements biomécaniques de la tensimétrie biaxiale. Merci à Dr Raymond Cartier, Rosaire Mongrain et Richard Leask d'avoir contribué au soutien du laboratoire m'ayant permis de réaliser mes expérimentations.

Enfin, toute ma reconnaissance à Dr Ismail El-Hamamsy pour m'avoir permis de réaliser ce projet. Merci de m'avoir transmis votre curiosité intellectuelle et votre rigueur scientifique. Merci d'avoir cru en moi et de m'avoir soutenu en fournissant les moyens permettant le fonctionnement du laboratoire et me permettant de présenter le fruit de mes recherches lors de congrès internationaux. Merci pour votre disponibilité, votre motivation, votre professionnalisme, votre patience et votre travail acharné. J'exprime également une immense gratitude quant à votre soutien dans la rédaction de l'article et de ce mémoire. Ces quelques mots ne rendent pas justice au soutien incalculable que vous m'avez apporté; merci d'avoir été pour moi un mentor fantastique et un directeur de recherche exemplaire.

Pierre Olivier Dionne

Chapitre 1 : Introduction

La maladie valvulaire aortique représente une des causes principales de chirurgie cardiaque en Amérique du Nord. Le substitut idéal pour la valve aortique dans la population de jeunes adultes demeure inconnu. La procédure de Ross consiste à remplacer la valve et la racine aortiques natives par la valve et la racine pulmonaires natives du patient, la racine pulmonaire est alors remplacée par une homogreffe pulmonaire. Le but de cette procédure est de remplacer la valve aortique par une valve autologue vivante tricuspide, qui mime ainsi une valve aortique saine et qui préserve les relations anatomiques de la racine aortique.

Ainsi, l'autogreffe en position aortique, puisqu'elle est vivante, se défend mieux face à l'infection qu'une prothèse mécanique ou qu'une prothèse dite biologique. De plus, celle-ci a un potentiel de croissance, la rendant très intéressante dans la population pédiatrique. Cette valve a également la propriété d'être très peu thrombogénique, évitant ainsi l'anticoagulothérapie aux patients qui auraient autrement eu une valve mécanique. Celle-ci offre également un profil hémodynamique supérieur aux alternatives prothétiques, particulièrement à l'exercice^{1,2}. En outre, la procédure de Ross présente plusieurs avantages chez cette population: il n'y a aucun changement de style de vie nécessaire et la survie à long terme est identique à celle de la population non opérée³.

Toutefois, il s'agit d'une opération techniquement plus complexe associée à un risque opératoire potentiellement plus élevé que celui d'un simple remplacement valvulaire aortique. De plus, le risque de réopération suite à la procédure de Ross est source de questionnements. Ainsi, selon certaines études cliniques, il semble que les patients atteints de bicuspidie aortique et de régurgitation aortique soient à risque accru de dilatation de l'autogreffe pulmonaire et de réopération⁴. Ceci serait possiblement observé chez une population de patients avec malformations congénitales de la valve aortique (bicuspidie ou unicuspidie aortique). Ces deux

considérations ont d'ailleurs mené certains chirurgiens à abandonner cette procédure chez cette population de patients. La question que nous adressons dans le présent travail est la suivante: est-ce que la dilatation de l'autogreffe est due à une anomalie innée de la paroi vasculaire ou est-elle due à des facteurs techniques au moment de l'opération (lesquels sont modifiables)?

Objectifs

L'objectif principal du présent ouvrage est de mener une comparaison des caractéristiques biomécaniques au niveau de l'autogreffe pulmonaire en fonction du phénotype valvulaire aortique, dans une population de patients bénéficiant d'une procédure de Ross. L'objectif secondaire consiste à effectuer la même comparaison au niveau des autogreffes pulmonaires en fonction de l'affection aortique justifiant le remplacement valvulaire aortique (par exemple; sténose aortique, régurgitation aortique ou maladie mixte).

Chapitre 2 : La racine aortique

Anatomie de la racine aortique

La racine aortique constitue une unité fonctionnelle comprenant la valve aortique permettant le flux sanguin unidirectionnel du ventricule gauche vers l'aorte. La racine aortique est composée de 5 structures principales: l'anneau aortique, les feuillets aortiques, les triangles inter-commissuraux, les sinus de Valsalva et la jonction sinotubulaire (Figure 1). Elle est constituée de 3 cupules semi-lunaires en forme de couronne.

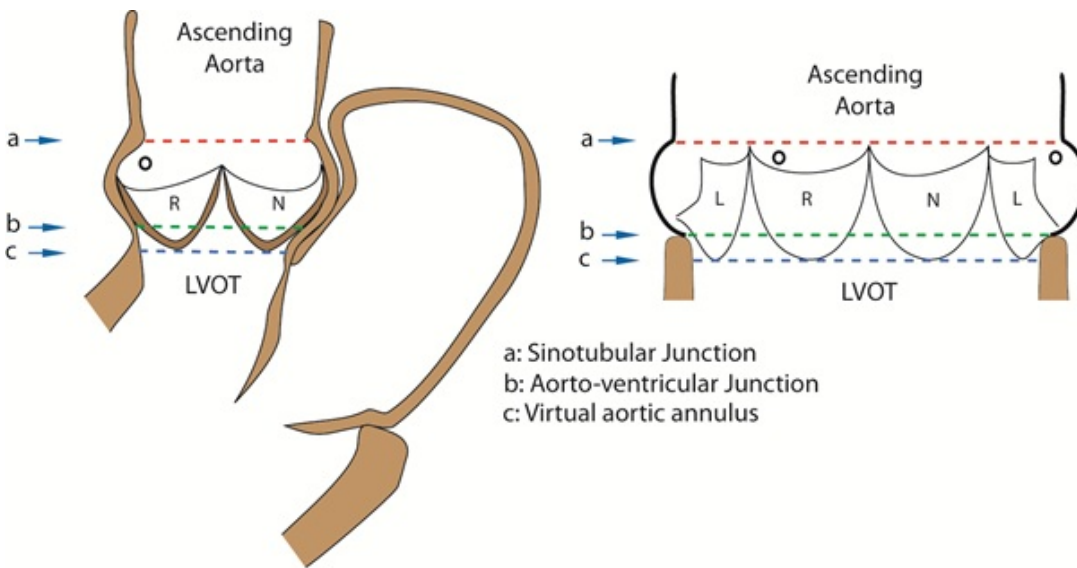


Figure 1. Anatomie de la racine aortique. A: Jonction sinotubulaire. B: Jonction aorto-ventriculaire. C: Anneau aortique. LVOT: Chambre de chasse du ventricule gauche. R: Feuillelet coronarien droit. N: Feuillelet non-coronarien. L: Feuillelet coronarien gauche.⁵

Autrefois considérée comme une structure passive réagissant aux changements de pression transvalvulaire, il a été démontré que la racine aortique est constituée de structures vivantes qui fonctionnent de façon synergique pour

permettre d'optimiser le flux sanguin laminaire en systole ⁶⁻⁸ et afin de minimiser le stress sur les plans d'insertion des feuillets au niveau des sinus de Valsalva en diastole ^{9,10}. Son bon fonctionnement affecte le flux sanguin systolique, le travail ventriculaire, le temps de systole et le flux coronarien ¹¹. Une valve aortique normale est constituée de 3 feuillets (valve tricuspide). Toutefois, tel que nous verrons plus loin, le nombre de feuillets peut varier (uni- ou bicuspidie aortique).

Sinus de Valsalva

Ceux-ci doivent leur nom à l'anatomiste italien Antonio Valsalva, bien que ceux-ci avaient été décrits bien avant par Léonard De Vinci (circa 1504). Au nombre de trois, les sinus de Valsalva se rapportent à l'ostium coronarien qu'ils abritent. Ainsi, le sinus droit donne naissance à l'ostium coronarien droit, le sinus gauche donne naissance à l'ostium coronarien gauche et le sinus non-coronarien ne contient pas d'ostium coronarien.

Ils sont délimités proximalelement par le nadir des insertions des feuillets et distalement par la jonction sinotubulaire, qui se situe au niveau des commissures. Ils sont constitués de paroi aortique distalement et de muscle ventriculaire de la chambre de chasse dans leur portion la plus proximale ¹².

Les sinus de Valsalva sont constitués de 3 couches: l'intima, la média et l'adventice. L'épaisseur des sinus est inférieure à celle de la paroi aortique ¹³, mais sa composition et son origine embryonnaire sont identiques. En effet, la racine aortique provient de la crête neurale, tout comme l'aorte ascendante et l'arche aortique transverse ¹⁴.

Ces sinus permettent la formation de vortex qui permettent une fermeture harmonieuse des feuillets aortiques tout en minimisant le stress sur les plans d'insertion des feuillets (Figure 2). Ces vortex permettent une fermeture graduelle,

commençant en fin de systole ¹⁵, qui semble impliquer initialement la base des feuillets sur leur versant aortique.

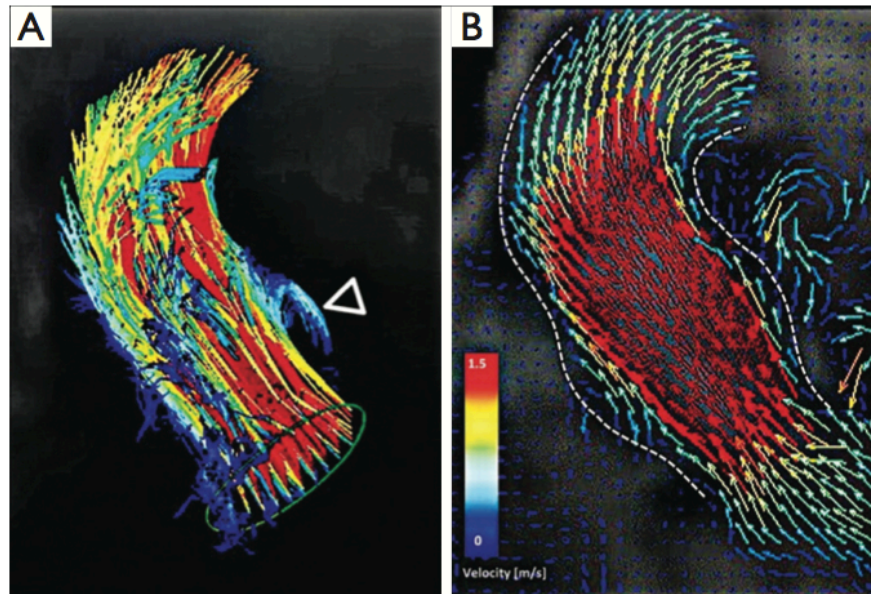


Figure 2. Graphique de vecteur généré par résonance magnétique 4D sensible au flux de la valve aortique tricuspide. La flèche identifie un vortex en regard du sinus coronarien gauche. ¹⁶

Les feuillets

Les feuillets aortiques, d'une épaisseur d'environ 300-500µm, sont constitués par une couche externe de cellules endothéliales et de 3 couches internes; la *fibrosa*, la *spongiosa* et la *ventricularis* (Figure 3). Ces 3 couches internes sont composées de cellules interstitielles: un mélange de cellules avec propriétés contractiles et sécrétoires, comprenant des myofibroblastes, des cellules musculaires lisses valvulaires et des fibroblastes ¹⁷.

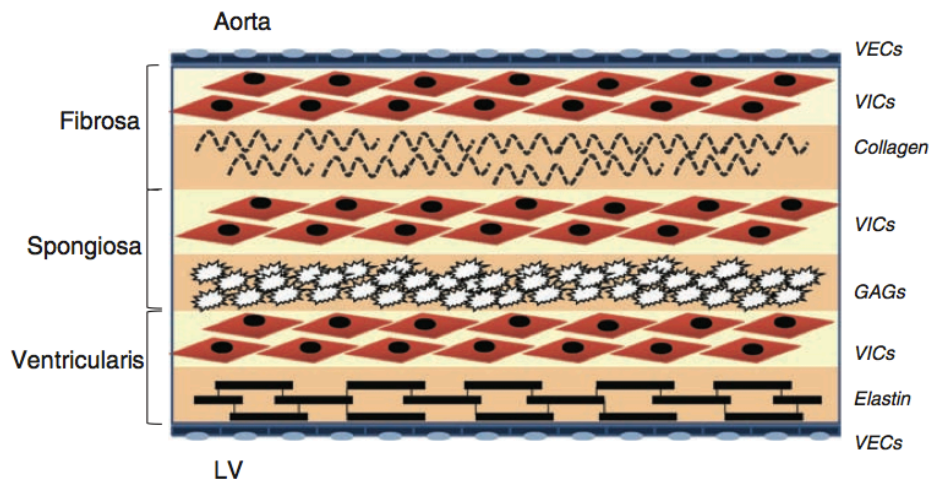


Figure 3. Représentation schématique de l'architecture du feuillet aortique avec la *fibrosa* du côté aortique, la *ventricularis* du côté ventriculaire et la *spongiosa* entre les 2 couches. Les cellules endothéliales (VEC) recouvrent la portion en contact avec le sang. VIC: Cellules interstitielles valvulaires. GAGs: Glycosaminoglycans.¹⁷

Les cellules endothéliales, en contact direct avec le sang, sont soumises à différents stress de cisaillement. Les cellules endothéliales ont la capacité de réagir aux changements de stress de cisaillement et de transmettre différents signaux aux cellules avoisinantes par le processus de mécano-transduction (Figure 4)¹⁸. Les cellules endothéliales du côté ventriculaire font face à de grandes forces de cisaillement en systole en raison du flux sanguin systolique à haute vitesse alors que les cellules du côté aortique font face à de faibles forces de cisaillement en diastole. L'observation péri-opératoire de la présence de nodules calciques quasi exclusivement du côté aortique laisse croire que le phénomène de mécano-transduction pourrait être à l'origine de l'effet bénéfique du stress de cisaillement élevé du côté ventriculaire. Des différences au niveau de l'empreinte génétique des cellules endothéliales d'un côté et de l'autre du feuillet ont également été avancées pour expliquer ce phénomène¹⁹.

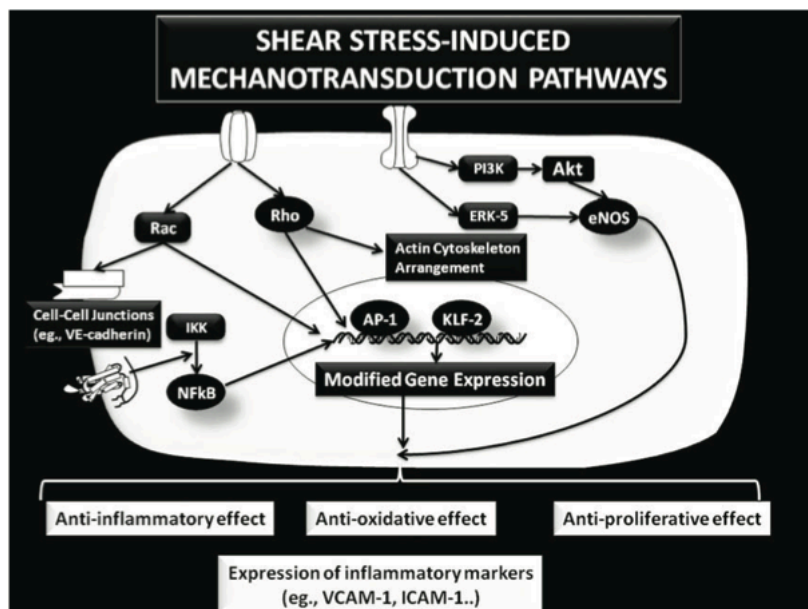


Figure 4. Schéma illustrant certaines voies de mécanotransduction activées au sein des cellules endothéliales valvulaires. Les cellules sentent le stress de cisaillement grâce à leurs mécanorécepteurs qui mènent à l'activation de médiateurs intracellulaires tel que le facteur nucléaire amplificateur des chaînes légères kappa des cellules lymphocytaires bêtas (NFkB). Le résultat de l'activation de cette voie provoque en de multiples effets tels que l'expression de certains marqueurs anti-oxydatifs et anti-inflammatoires. ¹⁴

Les cellules musculaires lisses valvulaires peuvent se relaxer ou se contracter en réponse aux stimuli en provenance des cellules endothéliales, tels que l'endothéline et la sérotonine, entraînant des changements de propriétés mécaniques de la valve aortique ^{17 20}. Les cellules interstitielles sont présentes au niveau des 3 couches internes et sécrètent les composantes principales de la matrice extracellulaire: le collagène, l'élastine et les glycosaminoglycans qui confèrent rigidité et élasticité aux feuillets.

La *fibrosa* se trouve du côté aortique du feuillet et est constituée de fibrilles de collagène type 1 et 3 alignées circonférentiellement, conférant la majorité de la force tensile des feuillets, servant ainsi la fonction de soutien. La *ventricularis* se trouve du côté ventriculaire et est composée majoritairement de fibres d'élastine alignées dans

l'axe radial afin de favoriser l'élongation dans cet axe, conférant la majorité de la capacité d'élasticité des feuillets.

Entre ces 2 couches se trouve la *spongiosa*, riche en glycosaminoglycans, représentant environ 60-70% de l'épaisseur des feuillets (Figure 5). Ces glycosaminoglycans sont hautement hydratés, permettant l'absorption des chocs et la lubrification entre la *ventricularis* et la *fibrosa* afin de minimiser la force de cisaillement entre ces 2 couches, au cours du cycle cardiaque^{8,17}. Cette structure complexe permet aux feuillets de constamment se réparer vu les stress hémodynamiques intenses auxquels ils sont exposés. De plus, ceci leur permet de s'adapter rapidement aux changements de conditions hémodynamiques pour assurer un flot laminaire, non obstructif.

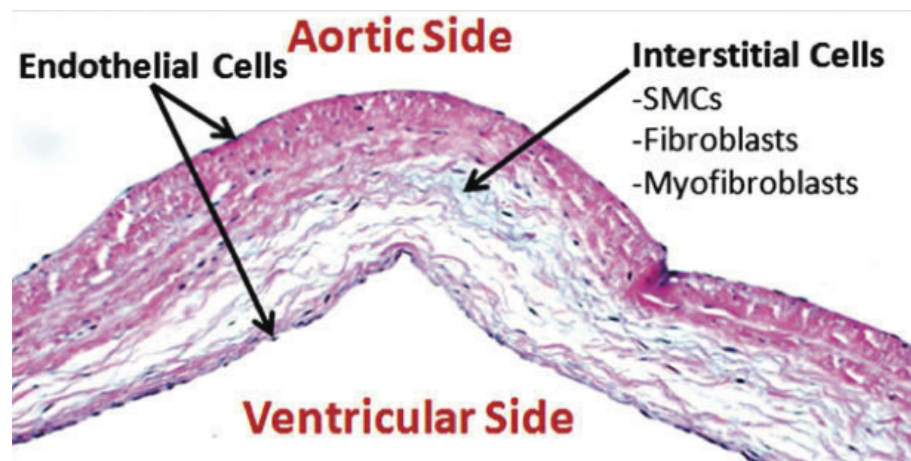


Figure 5. Coupe histologique démontrant les 3 couches d'un feuillet aortique. Les cellules endothéliales recouvrent le côté aortique et ventriculaire. SMCs: Cellules musculaires lisses.^{8,14}

Cycle cardiaque

Longtemps considérée comme une structure passive, les différents composants de la racine aortique fonctionnent activement de concert, afin de

diminuer la résistance au flux sanguin en systole et de diminuer le stress sur les feuillets en diastole. Tel que démontré par reconstruction tridimensionnelle dans un modèle ovin (mouton) par Dagum et al. ⁶, les différentes composantes de la racine aortique changent de conformation spatiale de manière harmonieuse durant le cycle cardiaque. Surtout, ces changements de forme précèdent les changements de pression transvalvulaire lors du cycle cardiaque, ce qui souligne une fois de plus le caractère vivant et actif des différentes composantes de la racine aortique.

Durant la contraction isovolumétrique, l'anneau aortique et la jonction sinotubulaire se dilatent. Toutefois, la dilatation de l'anneau se fait principalement au niveau de la portion en regard du sinus coronarien gauche. Durant cette phase, il y a également augmentation de la longueur longitudinale de la racine aortique. L'hétérogénéité de dilatation au niveau de l'anneau aortique reflète probablement les propriétés tensiles différentes de ces régions adjacentes. En effet, la dilatation annulaire se fait principalement en regard de l'anneau excluant l'espace inter-trigonal; l'espace inter-trigonal étant délimité par les trigones fibreux droit et gauche et constitué de tissu fibreux peu élastique.

Durant la phase d'éjection, la jonction sinotubulaire continue sa dilatation alors que l'anneau se contracte de manière asymétrique. La contraction au niveau de l'anneau intéresse principalement les sinus coronariens droit et gauche. Ce phénomène explique probablement l'hétérogénéité et la direction de la déformation de chacun des composants de la racine aortique.

Durant la phase de diastole, la jonction sinotubulaire et l'anneau se dilatent. La jonction sinotubulaire se dilate de manière homogène alors que la dilatation au niveau de l'anneau intéresse principalement les sinus coronariens droit et gauche.

Ce modèle a permis d'identifier le mécanisme par lequel la racine aortique diminue au maximum le stress au niveau des feuillets. Il a été démontré que le diamètre minimal au niveau des commissures correspond au moment où la pression

ventriculaire est minimale, réduisant ainsi le stress sur les feuillets en maximisant leur surface de coaptation.

Ces observations suggèrent que le maintien de la flexibilité annulaire et commissurale est un élément clé à la réduction des stress appliqués aux composantes de la racine aortique, favorisant ainsi sa longévité.

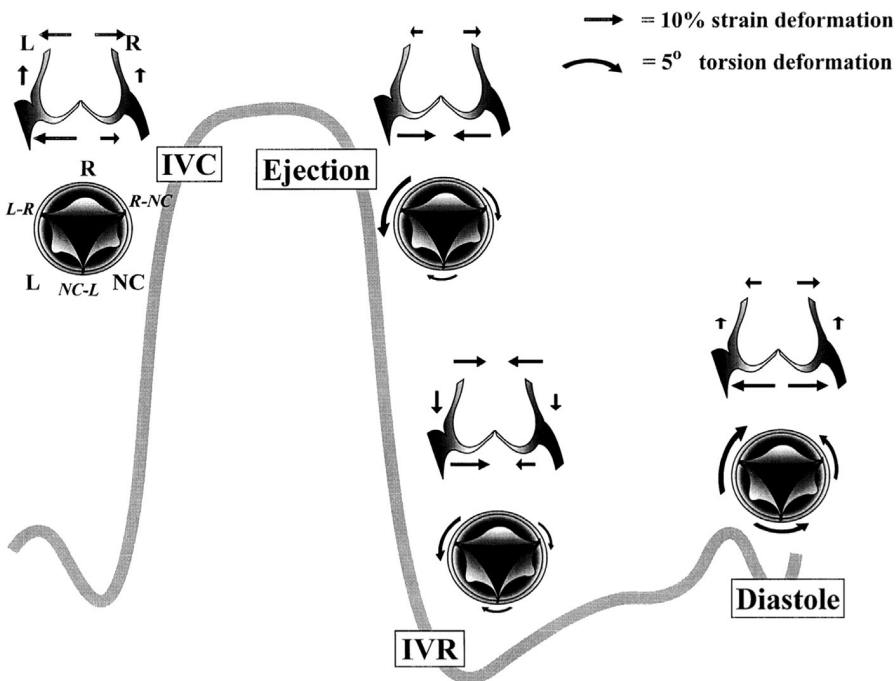


Figure 6. Changements actifs tridimensionnels des différents composants de la racine aortique lors du cycle cardiaque⁶ IVC: Contraction isovolumétrique. IVR: Relaxation isovolumétrique. L: Sinus coronarien gauche. R: Sinus coronarien droit. NC: Sinus non-coronarien.

Flux trans-aortique

Les 2 fonctions principales de la valve aortique sont de prévenir le mouvement rétrograde de sang (de l'aorte vers le ventricule gauche) et de permettre le mouvement antérograde de sang (ventricule gauche vers aorte) en minimisant la perte d'énergie (la résistance). Le mouvement antérograde de sang (éjection

systolique) débute lorsque la pression au niveau du ventricule gauche excède la pression au niveau de l'aorte, permettant ainsi l'ouverture de la valve aortique. Une fois la systole terminée, la pression au niveau de l'aorte devient supérieure à celle du ventricule gauche, causant la fermeture de la valve aortique.

La vitesse systolique du flux trans-aortique augmente avec le rétrécissement de l'orifice de la valve. Chez les individus sains, la vitesse atteint $1.35 \pm 0.35\text{m/s}$ ²¹. Plus la valve est sténosante, plus le gradient trans-aortique est élevé. Au fur et à mesure que la sténose augmente, la base du jet devient plus étroite, la vitesse du jet augmente et le flux au niveau de l'aorte devient plus turbulent^{21,22}. La turbulence et la force du jet sont suffisamment importantes pour endommager les éléments sanguins et la couche endothéliale de l'aorte ascendante. Il est même possible que ce phénomène ait un rôle dans la dilatation aortique menant aux anévrysmes.

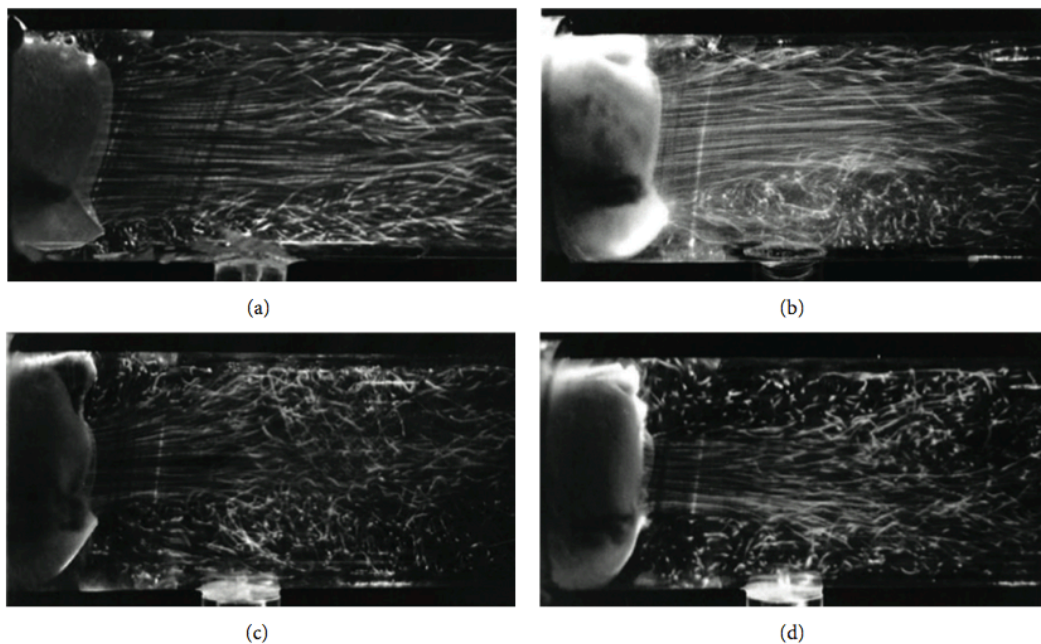


Figure 7. Profils de flux créés par différentes bioprothèses sténosantes²¹ A; Normal. B; Sténose légère. C; Sténose modérée. D; Sténose sévère. Notez la turbulence du flux distalement.

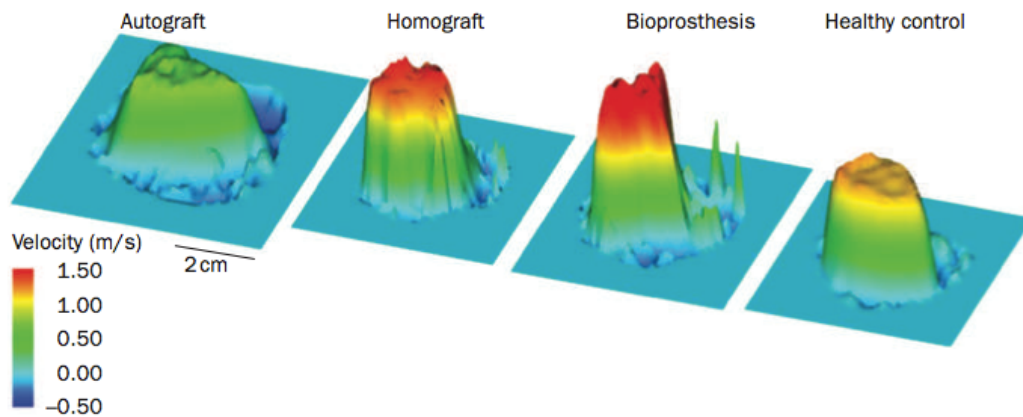


Figure 8. Reconstruction tridimensionnelle par résonance magnétique de 4 profils de vélocité à travers quatre types de valves, de gauche à droite: Autogreffe pulmonaire, homogreffe, bioprothèse et valve normale. À noter que l'autogreffe pulmonaire reproduit le mieux le profil de la valve normale. ²²

En systole, la formation de vortex au niveau du bord libre de chacun des feuillets permet la fermeture harmonieuse de ceux-ci, tel que suggéré par Kunzelman et al. ⁹. En effet, ces vortex permettent une fermeture graduelle, qui commence au niveau de la base des feuillets et qui se continue en direction des bords libres afin de distribuer le stress.

Distribution du stress

La structure normale de la valve aortique permet la distribution du stress en diastole au niveau de la racine aortique. Malgré cette distribution harmonieuse, Weiler et al. ont démontré que les différentes régions des feuillets ne se déforment pas uniformément. En effet, il semble que la région au niveau de la base du feuillet et la région de coaptation se déforment plus que la région centrale du feuillet au moment du gradient trans-aortique diastolique maximal (Figure 9) ²³. Cette étude indique que la différence de déformation entre ces régions est probablement due à la composition des feuillets et à leur géométrie. Ces régions sont d'ailleurs celles qui

sont le plus affectées par la calcification.

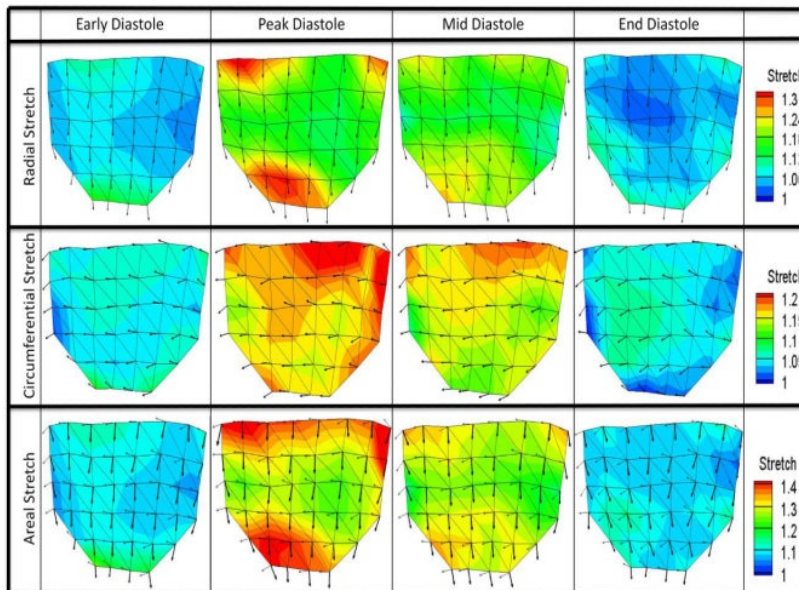


Figure 9. Moyennes de magnitudes de déformation à 42 sites marqués au niveau d'un feuillet aortique issu de valves porcines (n=6) testées ex-vivo en diastole précoce (début de la phase de mise en tension) , en diastole maximale (gradient transaortique diastolique maximal), en mi-diastole (temps milieu de la diastole) et en fin de diastole. La déformation radiale, circonférentielle et axiale ont été étudiées.²³

Aucune étude n'a encore démontré de lien direct entre la déformation et la calcification des feuillets aortiques. Toutefois, plusieurs études ont démontré le phénomène de mécano-transduction, phénomène par lequel un stimulus mécanique se traduit en une réponse biologique par l'entremise de récepteurs cellulaires au niveau des cellules endothéliales valvulaires^{20,24,25}. Certains gènes associés au phénomène de calcification sont d'ailleurs exprimés par les cellules vasculaires endothéliales (CHAD, CHI3L1, ITM2A, MAF et SOX-9) et leur expression est modulée par les stimuli mécaniques auxquels les cellules endothéliales sont soumises²⁴. Ces trouvailles évoquent les caractéristiques d'adaptation des feuillets valvulaires vivants pouvant avoir un effet bénéfique quant à la détérioration de la fonction valvulaire par rapport aux feuillets non vivants de prothèses biologiques porcines et bovines.

Résumé

En somme, la racine aortique est une structure fonctionnelle complexe constituée d'un ensemble de composantes ayant des fonctions dynamiques inter-reliées, permettant un fonctionnement optimal. Chacune des composantes a une influence sur la fonction d'autres composantes. Par exemple, la fermeture des feuillets aortiques dépend de l'intégrité de la fonction de l'anneau aortique et de la jonction sinotubulaire. Il s'agit donc d'une structure dont la fonction est vulnérable aux atteintes de chacune de ses composantes.

Chapitre 3 : Les malformations congénitales de la valve aortique

La valve aortique normale est tricuspide, c'est-à-dire qu'elle est formée de 3 feuillets et de 3 commissures. La bicuspidie aortique est une anomalie congénitale présente chez 1-2% de la population, rendant cette anomalie cardiaque la plus prévalente. Elle atteint préférentiellement les hommes selon un ratio de 3:1. Cette anomalie est associée avec d'autres anomalies cardio-vasculaires telles que la coarctation aortique, les communications inter-auriculaires et inter-ventriculaires, le syndrome du coeur gauche hypoplasique et certaines anomalies de la valve mitrale²⁶. Plus particulièrement, dans 30-50% des cas, on note une dilatation de la racine aortique ou de l'aorte ascendante, qui peuvent entraîner une dissection aortique.

De plus, la valve aortique bicuspidie est plus à risque de développement de sténose et de régurgitation. Il existe plusieurs types de bicuspidie en fonction de la présence d'un raphe et de la position de celui-ci. Un raphe est une commissure incomplète qui ne remonte pas jusqu'à la jonction sino-tubulaire. Celui-ci est souvent siège de changements fibrotiques et de calcification. Certains chercheurs croient que les phénomènes de fibrose et de calcification marqués au niveau de ces raphes sont causés par la turbulence du flux sanguin et aux stress auxquels ils sont sujets.

Malgré la prévalence de cette anomalie congénitale, plusieurs questions à son sujet restent sans réponse.

Étiologie de la bicuspidie aortique

La bicuspidie aortique est une malformation congénitale due à un défaut de formation des feuillets lors de la valvulogénèse. Les 2 feuillets fusionnés forment alors un feuillet conjoint. Le feuillet conjoint est plus large qu'un feuillet normal, mais il est plus étroit que 2 feuillets normaux. Plusieurs types de bicuspidie existent, la forme la plus fréquente est caractérisée par une commissure incomplète, le raphe, au sein du feuillet conjoint, le plus communément les feuillets coronariens droit et gauche. La bicuspidie est considérée par certains comme un phénotype d'un continuum de malformations congénitales allant de l'unicuspidie à la quadricuspidie, selon lequel la tricuspédie serait la disposition normale²⁷.

La pathogénèse exacte de la bicuspidie n'est toutefois pas complètement élucidée. Selon la théorie environnementale, un flux anormalement faible à travers la valve serait à l'origine du déficit au niveau de la séparation des feuillets. Selon l'hypothèse génétique, il s'agirait plutôt d'un phénotype valvulaire inné. Plusieurs trouvailles appuient l'hypothèse génétique, notamment la prévalence accrue d'autres anomalies cardiovasculaires telles que la coarctation aortique, le conduit artériel perméable, l'anévrisme aortique et la dissection aortique²⁸.

La matrice extracellulaire sert de support à la croissance et à la différenciation des cellules vasculaires lors de la valvulogénèse. Les protéines microfibrillaires servent de charpente pour les cellules embryonnaires. En effet, la différenciation des cellules mésenchymateuses des coussinets cardiaques en cellules valvulaires matures est corrélée avec l'expression des protéines microfibrillaires de la fibrilline et de la fibuline²⁹. L'absence ou la sous-expression de ces protéines microfibrillaires pourraient être à l'origine de cette malformation. De plus, la sous-expression de ces protéines structurelles pourrait également expliquer la prévalence élevée de dilatation au niveau de l'aorte, car celles-ci ont un rôle de support au sein de la paroi vasculaire.

Certains éléments de transcription pourraient également être en cause. Lee et associés³⁰ ont démontré une forte association entre la bicuspidie et le déficit en oxyde nitrique endothélial chez des souris déficientes en “*endothelial nitric oxide synthase*” (eNOS). D'autres théories évoquent la migration cellulaire anormale au niveau de la crête neurale comme possible responsable du développement de la bicuspidie aortique chez l'humain³¹. En effet, les anévrysmes aortiques, les anévrysmes cervicocéphaliques et les anévrysmes intra-crâniens sont tous originaires de la crête neurale et sont associés à la bicuspidie.

Génétique

Plusieurs indices laissent croire que la bicuspidie est une anomalie congénitale transmise génétiquement, suggérant un mode de transmission mendélien. Chan et associés³² ont démontré la présence de bicuspidie d'au moins un parent de premier degré dans 11 des 30 familles (36,7%) de patients avec bicuspidie évalués et une prévalence de 9% de bicuspidie chez les parents de premier degré d'un patient avec valve bicuspide. Glick et associés³¹ ont rapporté une prévalence de 24% de maladie aortique au sein de familles ayant plus d'une personne atteinte de maladie aortique. Il semble également que plusieurs gènes pourraient causer cette anomalie et que ceux-ci aient des modes de transmissions différents²⁶.

Les mutations atteignant les régulateurs de signalisation et de transcription NOTCH1 (chromosome 9q34.3) sont associées au développement anormal de la valve aortique ainsi que la déposition calcique anormale. Cette trouvaille est très intéressante puisqu'elle établit le lien entre l'anomalie génétique, la morphogénèse anormale et la progression de la pathologie valvulaire³¹. Le gène KCNJ2 (chromosome 17q24.3) a aussi été associé à la bicuspidie. Toutefois, ensemble, ces 2 gènes expliquent une faible proportion des cas de transmission familiale³³.

Martin et associés³³ ont identifié 3 régions (18q, 5q et 13q) associées à la bicuspidie et d'autres malformations cardiaques par génotypage de familles de

patients issus de la population pédiatrique avec une valve bicuspidie. Cette étude intéressante a démontré qu'aucune de ces 3 régions identifiées ne se retrouve sur le chromosome Y. Ceci pourrait expliquer, en partie, pourquoi les femmes sont moins atteintes que les hommes.

Histologie

Les changements dégénératifs observés (hypocellularité, fragmentation de lamelles d'élastine et accumulation de mucopolysaccharides) au sein de la paroi vasculaire aortique chez les patients avec valve bicuspidie sont considérés par plusieurs comme le point de départ à la dilatation aortique menant aux autres complications vasculaires.

Ces changements sont également observés chez les patients ayant un déficit de fibrilline-1, tel que démontré chez les patients atteints du syndrome de Marfan et chez un modèle de souris déficientes en cette protéine ^{14,28,34}.

Classification

La classification de Sievers se base sur la présence ou l'absence du raphe ainsi que son emplacement pour définir les types de bicuspidie (Figure 10). Une bicuspidie de type 0 n'a aucun raphe, une bicuspidie de type 1 a un raphe et une bicuspidie de type 2 a deux raphes. Le type 2 est en fait une unicuspidie puisque seulement une commissure est complète.

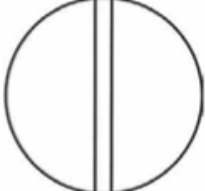








main category: number of raphes	0 raphe - Type 0		1 raphe - Type 1			2 raphes - Type 2
						
	21 (7)		269 (88)			14 (5)
1. subcategory: spatial position of cusps in Type 0 and raphes in Types 1 and 2	lat 13 (4) 	ap 7 (2) 	L - R 216 (71) 	R - N 45 (15) 	N - L 8 (3) 	L - R / R - N 14 (5) 
2. subcategory:						
V F I	6 (2)	1 (0.3)	79 (26)	22 (7)	3 (1)	6 (2)
A U S	7 (2)	5 (2)	119 (39)	15 (5)	3 (1)	6 (2)
L N B (I + S)		1 (0.3)	15 (5)	7 (2)	2 (1)	2 (1)
V C			3 (1)	1 (0.3)		
U T						
L I						
A O						
R N No						

Figure 10. Classification schématique des types de valves aortiques bicuspidées en fonction du nombre de raphe (ligne foncée) ainsi que leur prévalence respective dans un échantillon opératoire de 304 patients. ³⁵

Conséquences hémodynamiques et cliniques de la bicuspidie

Plusieurs complications valvulaires associées à la bicuspidie peuvent avoir des répercussions hémodynamiques ou cliniques importantes: la sténose aortique, la régurgitation aortique et l'endocardite. La sténose aortique est la complication la plus fréquente, requérant parfois le remplacement valvulaire, dépendamment de sa sévérité. En effet, la valve bicuspidie est particulièrement à risque de changements fibrotiques et de dépôts calciques. Ceci est présent à divers degrés dans la majorité des patients adultes avec différents stades de la sténose aortique. Plus le nombre de feuillets est petit (unicuspide versus bicuspidie versus tricuspide), plus la valve est à risque de dysfonction à un âge prématuré. L'asymétrie de celle-ci est également associée à une dysfonction précoce.

La régurgitation aortique chez un patient avec une valve bicuspidie peut être causée par plusieurs mécanismes: prolapsus de feuillet, rétraction fibrotique de feuillet, dilatation de l'anneau ou dilatation au niveau de la jonction sino-tubulaire.

Dans une étude clinique de Chan et associés³⁶, de 31 patients avec une valve bicuspidie et fonction normale, 9 patients (29%) ont développé une dysfonction valvulaire (2 régurgitations aortiques, 4 sténoses aortiques et 3 nécessitant une chirurgie aortique) à l'intérieur d'une période de suivi médiane de 21 mois. Parmi ces 31 patients, 2 patients (6%) ont développé une endocardite au terme de la période de suivi. Certaines études ont démontré qu'environ 30% des patients avec une valve aortique bicuspidie développeront cette complication infectieuse. Les patients jeunes et ceux avec valves régurgitantes seraient plus à risque²⁸.

Complications vasculaires de la bicuspidie

Le lien entre les complications vasculaires et la bicuspidie aortique est moins bien compris. Il ne s'agit probablement pas d'un lien causal, mais plutôt d'une étiologie commune aux deux pathologies. En effet, la bicuspidie est fortement associée aux anévrismes et à la dissection aortique. Toutefois, ces complications ne sont pas causées par la dysfonction valvulaire puisque plus de 50% des patients ayant une valve bicuspidie sans dysfonction valvulaire démontrent également une dilatation aortique³⁷. De plus, même les patients ayant eu un remplacement valvulaire restent à risque pour de telles complications.

La bicuspidie est associée à une dégénérescence précoce de la média, tel que démontré par certaines études pathologiques mettant en évidence une hypocellularité, une accumulation de mucopolysaccharides et une dégradation des lamelles d'élastine au sein de la paroi vasculaire aortique dans cette population²⁸. La dilatation aortique est considérée comme l'étape initiale du continuum de la maladie aortique allant de l'anévrisme, à l'hématome intramural, à la dissection et la rupture.

Bicuspid Aortic Valve

Pathophysiology
Valve complications
● Stenosis
● Regurgitation
● Infection
Vascular complications
● Medial degeneration
● Dilation/aneurysm
● Dissection
Clinical implications
Observation
● Mild to moderate AI/AS
● Normal LV dimensions
● Normal LV function
● Nondilated aorta
Surgery
● Severe AI/AS
● Dilated aorta
● Increased LV size
● Decreased LV function

Tableau I. Tableau des complications associées à la bicuspidie aortique. AI: régurgitation aortique, AS: Sténose aortique, LV: Ventricule gauche.²⁸

Résumé

En somme, la bicuspidie aortique semble être associée à une vasculopathie atteignant l'aorte, comme en témoigne son association avec la formation d'anévrisme. Certaines études ont d'ailleurs suggéré que cette vasculopathie atteint également l'artère pulmonaire^{38 39}, puisque l'aorte et l'artère pulmonaire partagent une origine embryologique commune, le cono-truncus. Cette vasculopathie prédisposerait l'autogreffe pulmonaire à se dilater chez les patients qui bénéficient d'une procédure de Ross. En conséquence, certains auteurs suggèrent d'éviter cette procédure chez les patients ayant une valve aortique bicuspidie. Cette conclusion

n'est toutefois supportée par aucune étude clinique s'intéressant spécifiquement aux patients avec valve bicuspide ayant subi une procédure de Ross.

Chapitre 4 : La structure aortique

L'aorte est un organe composé de 3 couches: l'adventice, la média et l'intima. La média est délimitée par ses couches laminaires interne et externe. La couche laminaire interne sépare la média de l'intima et la couche laminaire externe la sépare de l'adventice.

L'unité structurelle de base de la paroi vasculaire est l'unité lamellaire⁴⁰⁻⁴². Celle-ci est composée de 2 monocouches d'élastine au sein desquelles se retrouve une cellule musculaire lisse vasculaire (CMLV). Les fonctions principales de cette unité sont de maintenir la pression intra-luminale en systole et d'emmagasiner l'énergie potentielle en se dilatant en systole afin de redistribuer cette énergie en diastole, il s'agit de l'effet de Windkessel⁴³.

Cette unité contient également plusieurs autres microprotéines nécessaires à son bon fonctionnement au sein de sa matrice extracellulaire; les fibrillines, les fibulines, les collagènes, les protéoglycans et les glycoprotéines. Les différents niveaux de l'aorte humaine ont un nombre différent de lamelles élastiques. Ainsi, l'aorte abdominale contient environ 28 unités lamellaires d'épaisseur et ne contient pas de vasa vasorum, tandis que l'aorte thoracique contient en moyenne 56 unités lamellaires ainsi que des vasa vasorum. L'aorte thoracique humaine adulte s'adapte à son environnement hémodynamique principalement en augmentant son nombre d'unités lamellaires.

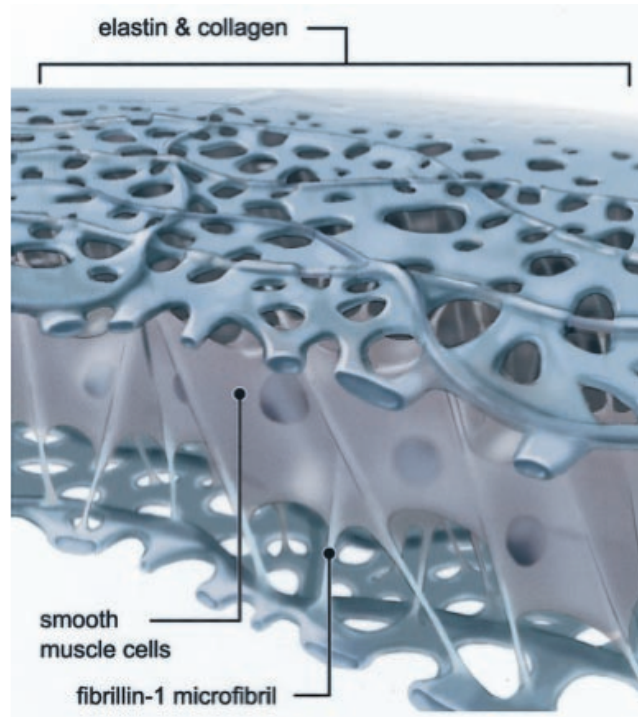


Figure 11. Représentation graphique d'une unité lamellaire. Les microfibrilles de fibrilline ancrent les cellules musculaires lisses aux lamelles d'élastine.²⁸

L'aorte abdominale humaine s'adapte à son environnement en hypertrophiant chacune de ses unités lamellaires. En effet, le nombre de lamelles élastiques de l'aorte abdominale augmente très peu après la naissance. Certains croient que cette caractéristique est due au déficit en vasa vasorum de cette portion de l'aorte⁴². Tel que décrit par Wolinsky⁴¹, chacune des lamelles élastiques est soumise à une tension différente dépendamment de sa position; une lamelle au niveau de l'aorte thoracique est soumise à environ 2095 dynes/cm tandis qu'une lamelle au niveau de l'aorte abdominale est soumise à environ 3180 dynes/cm.

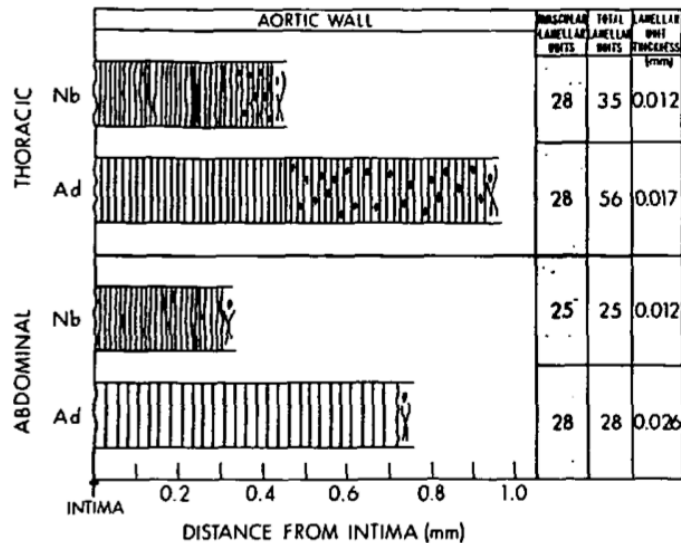


Figure 12. Histogramme illustrant la manière dont l'aorte abdominale et thoracique évoluent après la naissance. Nb=Nouveau-né. Ad=Adulte.⁴²

L'élastine

L'élastine est une des protéines principales conférant des propriétés d'élasticité aux tissus tels que les poumons, la peau et les vaisseaux sanguins³⁴. Cette protéine est une des premières protéines structurales à être exprimée par les CMLV. Le précurseur de l'élastine, la tropo-élastine, est produite par ces cellules. La tropo-élastine est une protéine de 70 kDa dont plus de 80% des résidus de lysine forment un lien covalent au sein de la même protéine ou avec une autre protéine d'élastine. Ces liens covalents sont rendus possibles par l'action de la lysine oxydase qui oxyde par déamination la lysine, ce qui forme des groupes aldéhydes qui vont par la suite se condenser pour former les liens covalents. Ces liens covalents forment le polymère qui est la forme fonctionnelle de l'élastine³⁴.

La lysile oxydase est aussi responsable des liens covalents entre les unités de collagène. Chaque unité de collagène forme de 1 à 4 liens covalents alors que chaque unité d'élastine forme de 15 à 20 liens covalents. Ce nombre de liens covalents est primordial au bon fonctionnement des réseaux d'élastine puisqu'il leur confère leurs qualités d'élasticité ainsi que de longévité. En effet, Shapiro et al., ont démontré une durée de vie moyenne de 74 ans pour cette protéine, par des procédés de mesure de racémisation d'acide aspartique et de carbone tracé⁴⁴. En étudiant l'excrétion urinaire d'élastine, Stracher et al. ont estimé que moins de 1% de l'élastine est renouvelée par année⁴⁵. L'expression et l'accumulation d'élastine au sein des tissus se produisent principalement dans la période entourant la naissance, après quoi l'excrétion équivaut à la production^{46,47}. La période d'accumulation d'élastine survient en même temps que la hausse de la pression artérielle et cesse une fois la pression stabilisée⁴⁴.

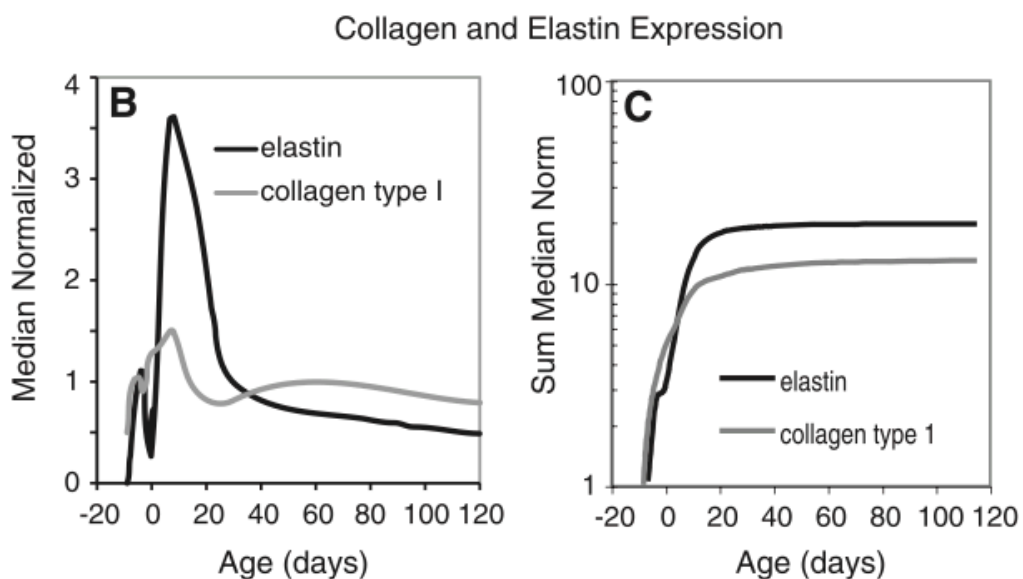


Figure 13. Expression de collagène et d'élastine chez la souris dans la période prénatale et anténatale. L'expression augmente à partir du jour prénatal 14, atteint un sommet au jour postnatal 15 et diminue rapidement jusqu'au jour postnatal 30. C: Somme normalisée d'expression des gènes de collagène et d'élastine.³⁴

Collagène

Le collagène est une protéine structurale, qui se retrouve principalement dans les tissus fibreux tels que la peau, les os et les vaisseaux sanguins. Il existe 17 types de collagène, les types I, III, IV, V et VI étant ceux avec la plus grande expression.⁴⁸ Les collagènes type I, II, III et V forment des fibrilles qui s'assemblent en fibres striées et représentent les types de collagène les plus abondants. Les collagènes I et III sont responsables de la force des vaisseaux sanguins et leur distribution au sein de la paroi vasculaire change en fonction de la localisation du réseau vasculaire étudié³⁴.

Le collagène de type IV est la protéine structurale principale au sein des membranes basales et le collagène VII y est associé étroitement. Les collagènes IX, XIV et XIX s'attachent à la surface des collagènes fibrillaires, mais ne forment pas de fibrilles eux-mêmes. Le collagène XIII est transmembranaire et joue un rôle dans l'adhésion inter-cellulaire⁴⁸.

Le collagène de type VI, bien que fibrillaire, ne forme pas de réseau dense avec les collagènes I et III. Celui-ci se retrouve au sein des fibres d'oxylatan et sert à lier les cellules musculaires lisses aux composantes de la matrice extracellulaire telles que la fibrilline et l'élastine.

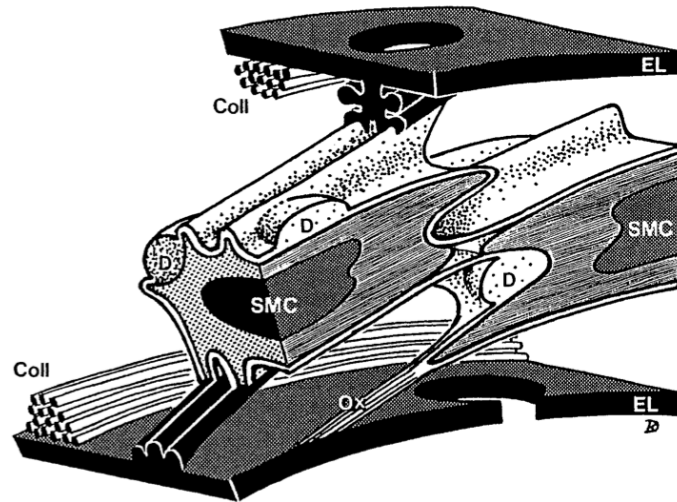


Figure 14. Représentation schématique d'une unité lamellaire. Chacune des cellules musculaires lisses (SMC) est liée à la lamelle d'élastine (EL) supérieure par l'entremise de protrusions d'élastine en contact avec la surface cellulaire rugueuse. La cellule musculaire lisse à la droite est liée à la lamelle d'élastine inférieure par des fibres d'oxytalan contenant la fibrilline et du collagène VI. Les lamelles d'élastine sont associées à des fibres épaisses de collagène (Coll).⁴⁹

Chez l'humain, le syndrome d'Ehlers Danlos type IV est causé par une mutation du gène codant pour le collagène type III. Les patients atteints de ce syndrome sont particulièrement à risque de rupture aortique à cause de la fragilité de leur vaisseaux⁵⁰. Tel que démontré par Liu et al.⁵¹, 90% des souris homozygotes pour cette anomalie (Col3A1) meurent dans la période péri-natale et tous les survivants décèdent de rupture vasculaire dans les premiers 6 mois.

Chez la souris hétérozygote pour une mutation sur le gène du collagène V (Col5A1) menant à une perte de fonction de celui-ci (et une haplo-insuffisance), les vaisseaux sont plus compliants, mais ont un seuil de rupture moins élevé³⁴.

Fibrilline et microfibrille

Il existe 3 types de fibrillines (1 à 3). Il semble toutefois que la fibrilline 1 est la plus importante et que la fibrilline 2 ait un rôle moins important. En effet, les souris avec un déficit complet de fibrilline 1 (Fbn1^{-/-}) ont des fibres d'élastine minces et fragmentées et décèdent de complications aortiques ou d'insuffisance respiratoire dans les 2 semaines suivant la naissance⁵². Toutefois, les souris avec un déficit complet en fibrilline 2 (Fbn2^{-/-}) n'ont aucune anomalie vasculaire ou pulmonaire et les fibres d'élastines sont d'apparence normale⁵².

Ces glycoprotéines de 350 kDa sont composées de domaines répétitifs semblables aux CB-EGF (*calcium-binding epidermal growth factor*) séparés par des domaines de cystéine similaires à ceux retrouvés dans la famille de protéines se liant au TGF- β (*transforming growth factor beta*)⁵³. Sur le plan développemental, la fibrilline est une protéine qui est apparue des millions d'années avant l'élastine (qui est une protéine propre aux vertébrés), ce qui suggère que la fibrilline a d'autres fonctions que la déposition d'élastine.

Les microfibrilles sont principalement constituées de molécules de fibrilline. Celles-ci ont plusieurs fonctions: elles jouent un rôle dans le maintien de l'intégrité structurelle des tissus, elles guident la déposition et la formation de liens covalents entre les protéines d'élastine au sein des lamelles élastiques et elles régulent les cytokines au sein de la matrice extracellulaire en séquestrant des molécules telles que le TGF- β et les BMP (*bone morphogenic proteins*)⁵³. La fibrilline contient également des séquences d'acide arginylglycylaspartique (RGD) qui interagissent avec les intégrines⁵⁴⁻⁵⁶ ainsi que des domaines de liaison à l'héparine qui interagissent avec les protéoglycans de la surface cellulaire, ce qui suggère que la fibrilline utilise des voies de signalisation directe^{57,58}.

Chez l'humain, le syndrome de Marfan est causé par une mutation du gène codant pour la fibrilline-1. Ce syndrome est caractérisé par des anomalies oculaires, squelettiques et cardiovasculaires telles que la dilatation, la dissection et la rupture aortique. Chez la souris avec une sous-expression du gène de la fibrilline-1, les trouvailles histologiques au niveau de l'aorte sont très similaires à celles retrouvées chez les patients atteints du syndrome: calcification des fibres élastiques, déposition excessive de matrice extracellulaire, élastolyse et hyperplasie intimale⁵⁹. L'aorte de ces souris est également moins compliant⁶⁰.

Fibulines

Cette classe de protéines de la matrice extracellulaire comprend 5 iso-formes connues à ce jour, qui contribuent à l'homéostasie de la paroi vasculaire¹⁴. Cette classe de protéines interagit avec les protéoglycans, les fibres élastiques et les membranes basales afin de stabiliser ces structures. Il semble également que ces protéines interagissent directement avec les cellules et qu'elles contrôlèrent la croissance de cellules normales et malignes⁶¹. Tel que démontré par Nakamura et al.⁶², les souris avec un déficit complet de fibuline 5 (Fbn5^{-/-}) ont une désorganisation sévère de leurs fibres élastiques et sont atteintes d'emphysème sévère, d'une aorte tortueuse et peu compliant ainsi qu'une laxité cutanée (*cutis laxa*).

La fibuline 4 semble avoir un rôle dans la régulation de l'activité du TGF- β 1 puisque les souris homozygotes pour un gène qui sous-exprime cette protéine sont atteintes d'anévrismes aortiques, de faible compliance aortique et de tortuosité aortique⁶³. Les souris avec un déficit complet de fibuline 4 (Fbn4^{-/-}) décèdent rapidement après la naissance. Leur aorte est étroite et tortueuse et leur fibres élastiques contiennent des agrégats irréguliers d'élastine⁶⁴.

Chapitre 5 : La biomécanique vasculaire

Introduction

Les artères de grand calibre, telle que l'aorte, représentent un élément central au bon fonctionnement du système cardiovasculaire, dont le rôle est de distribuer le sang aux organes tels que le cerveau et les reins. Le système circulatoire est fermé et pulsatile, c'est-à-dire que le flot sanguin n'est pas constant, contrairement aux systèmes de circulation non-pulsatile telle la machine à circulation extra-corporelle à pompe axiale.

En effet, le coeur est responsable d'éjecter dans l'aorte un volume de sang (volume éjectionnel) à une fréquence de 60 à 100 fois par minute. Une portion de l'énergie cinétique de ce volume éjectionnel est emmagasinée au niveau des vaisseaux de grand calibre sous forme d'énergie potentielle lors de la systole, en se dilatant. Lors de la diastole, cette énergie potentielle est transformée en énergie cinétique qui permet au sang de continuer de circuler sans l'influence directe du coeur. Ce phénomène, nommé l'effet de Windkessel, permet d'éviter une augmentation trop rapide de la pression en systole, ce qui permet d'augmenter le volume éjectionnel. Ce phénomène permet également d'optimiser le remplissage ventriculaire, en diastole. Ces caractéristiques permettent d'établir un débit sanguin périphérique, au niveau des capillaires, qui soit quasi-constant et de diminuer le travail cardiaque en optimisant son rendement.

Les caractéristiques biomécaniques de ces vaisseaux leur sont conférées par la composition et la structure de leur matrice extracellulaire. Celle-ci est sécrétée par les CMLV au niveau de la média. Le collagène et les lamelles d'élastine sont les éléments principaux quant à la composition de cette matrice en ce qui a trait aux caractéristiques biomécaniques, tel que discuté dans le chapitre précédent.

À faible élongation, la paroi vasculaire démontre une compliance qui est semblable à celle de l'élastine puisque moins de 10% des fibres de collagènes sont

engagées ⁶⁵. Plus le stress augmente (parallèlement à la pression et le diamètre vasculaire) plus les fibres de collagènes s'engagent, rendant la paroi vasculaire de moins en moins compliant ⁶⁶⁻⁶⁸. Ce phénomène biphasique illustre que la paroi vasculaire agit telle l'élastine à faible élongation alors qu'elle agit tel le collagène à forte élongation ^{34,69}.

La relation entre le stress et l'élongation n'est pas constante; il s'agit d'élasticité non-linéaire ^{67,68,70}. C'est pour cette raison qu'une seule constante telle que le module élastique de Young est inadéquate pour décrire cette relation. Le module élastique de Young permet de décrire les relations linéaires.

Afin d'étudier les relations non linéaires, il est utile d'utiliser le module élastique local (Figure 17), c'est-à-dire le module élastique à une élongation prédéterminée. L'étendue physiologique d'élongation (*strain*) des vaisseaux humains varie de 50% à 80% ³⁴. Dans cette étendue, le module élastique est supérieur au module élastique de l'élastine et inférieur à celui du collagène.

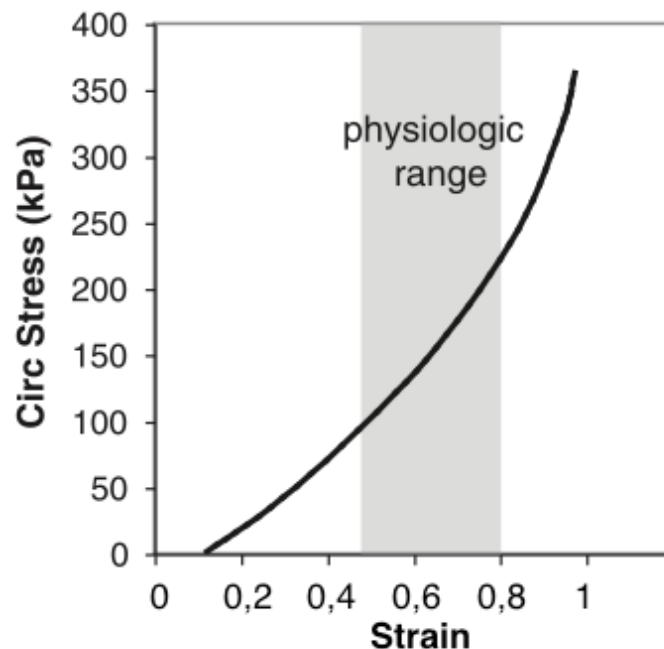


Figure 15. Figure illustrant la relation entre le stress et l'élongation (*strain*) de la paroi vasculaire humaine. Notez que l'étendue physiologique s'étend de 0.5 à 0.8 et que la relation est curvilinéaire.³⁴

Stress

Le stress (σ) correspond à la force exercée sur le matériel divisé par l'aire sur laquelle cette force est appliquée.

Son expression correspond à:

$$\sigma = F / A$$

où F correspond à la force et A correspond à l'aire. Le stress s'exprime donc par une unité de force (telle que le Newton) divisée par une unité d'aire (telle que le mètre au carré (m²)). Le Pascal est une unité couramment utilisée pour quantifier le stress puisque:

$$1 \text{ Pascal} = 1 \text{ Newton} / \text{m}^2 = 10 \text{ dynes} / \text{cm}^2$$

En utilisant cette définition et en considérant que seulement la force exercée sur le matériel varie, nous acceptons la fausse assumption que l'aire ne varie pas au fur et à mesure que le matériel est étiré.⁶⁶

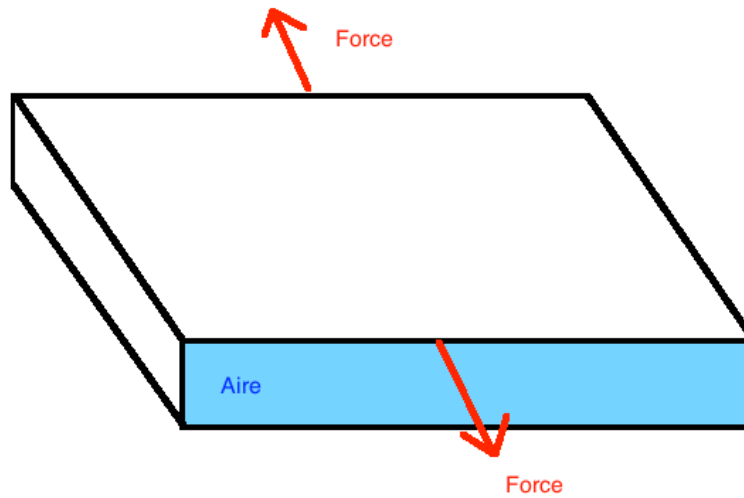


Figure 16. Figure illustrant l'aire (en bleu) et la direction de la force (en rouge) permettant de calculer le stress (σ).

Élongation (*strain*)

L'élongation (ε) d'un matériel dépend de sa longueur initiale (L_0) et de sa longueur finale (L) et correspond à:

$$\varepsilon = (L - L_0) / L_0 = \Delta L / L_0$$

Cette mesure n'a aucune unité puisqu'il s'agit d'un ratio.

Module élastique

Le module élastique correspond à la rigidité du matériel. En effet, il s'agit du taux de variation de la relation entre le stress et l'élongation d'un matériel. Lorsque cette relation est linéaire, le module élastique l'est aussi; le module de Young peut donc être utilisé.

Toutefois, cette relation n'est pas linéaire au niveau de l'aorte et de l'artère pulmonaire. Ainsi, le module élastique change en fonction de l'élongation du matériel. C'est la raison pour laquelle il est préférable d'utiliser le module élastique à une élongation fixe afin de comparer la rigidité entre les différents matériels étudiés.

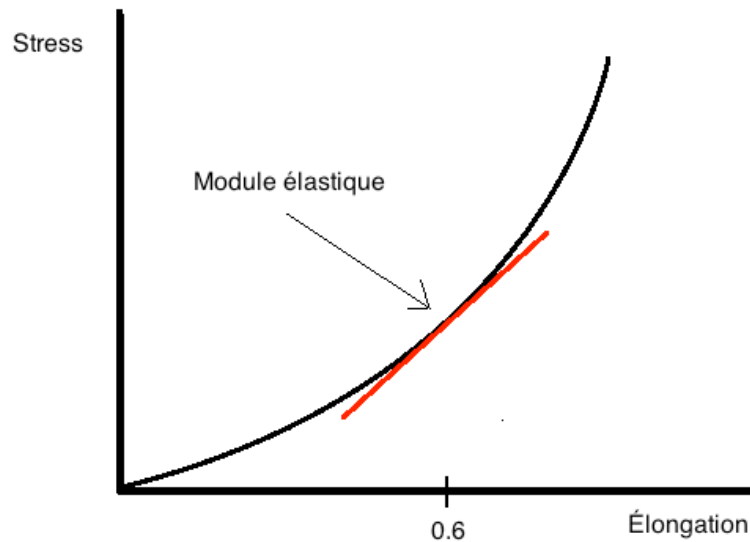


Figure 17. Figure illustrant le module élastique (en rouge) à 60% d'élongation d'un matériel avec une relation stress-élongation non linéaire.

Puisqu'il s'agit de la pente de cette relation, la valeur du module élastique correspond à:

$$\lambda = \sigma / \varepsilon$$

où σ correspond au stress (en Pascals) et ε correspond à l'élongation (sans unité). Ainsi, le module élastique (λ) se mesure en Pascals.

Les 2 protéines principales responsables de la compliance des parois vasculaires sont l'élastine et le collagène. Celles-ci ont des caractéristiques de compliance bien différentes. En effet, l'élastine pure a un module élastique de $1.5-4.3 \times 10^6$ dynes/cm² alors que le collagène pur a un module élastique de $0.3-2.5 \times 10^{10}$

dynes/cm²⁶⁶. Le collagène est donc environ 700 à 17 000 fois moins compliant que l'élastine.

Mécanique vasculaire

L'aorte et l'artère pulmonaire ont toutes deux une forme cylindrique à leur origine. Ces vaisseaux sont soumis à 3 types de stress principaux: le stress longitudinal, le stress circonférentiel et le stress de cisaillement. Le stress de cisaillement représente la force qui est appliquée au niveau de l'endothélium vasculaire par le flux sanguin lors de son passage. Le stress longitudinal est parallèle au long axe du vaisseau et est responsable de l'augmentation de sa longueur en systole. Le stress circonférentiel est responsable de la dilatation (au niveau du diamètre) du vaisseau. Le stress longitudinal et circonférentiel induisent une déformation (élongation) facilement quantifiable. Ainsi, il est possible d'obtenir un module élastique pour chacun de ces 2 axes³⁴.

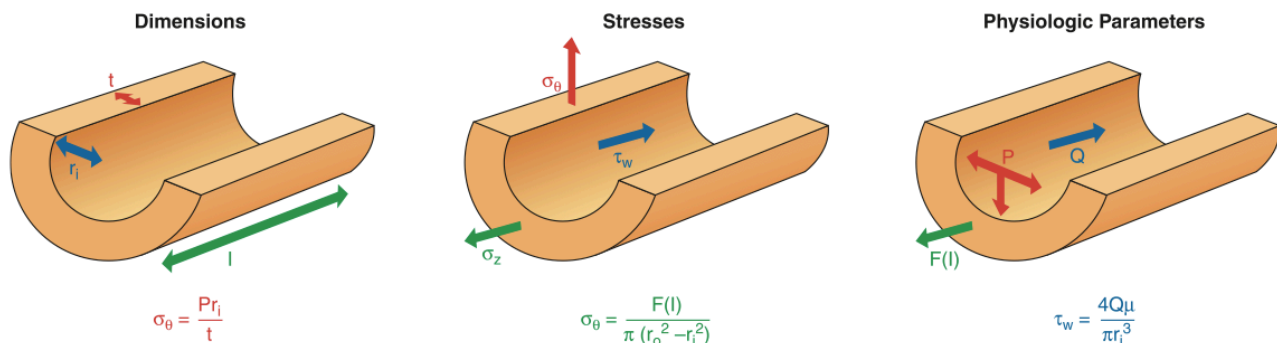


Figure 18. Figure illustrant la relation entre les dimensions, les stress et les paramètres physiologiques au niveau du vaisseau. t : épaisseur de la paroi, r_i =rayon interne, l =longueur, σ_θ =stress circonférentiel, σ_z =stress longitudinal, τ_w =stress de cisaillement, P =pression, Q =flux sanguin et $F(l)$ =force de tension.³⁴

Anisotropie

Un matériel est *anisotrope* lorsque sa compliance longitudinale est différente de sa compliance circonférentielle, tel est le cas de la paroi vasculaire. Toutefois, un matériel peut être isotrope lorsqu'un stress lui est appliqué sur un seul axe (uni-axial) et devenir anisotrope lorsqu'un stress lui est appliqué simultanément sur un autre axe

(bi-axial). Cette anisotropie est considérée stress-dépendante⁶⁶. L'anisotropie de l'aorte n'est pas stress-dépendante⁷¹.

Viscoélasticité

Les vaisseaux sanguins tels que l'aorte et l'artère pulmonaire sont des tubes viscoélastiques, dont l'élasticité est non linéaire. L'élasticité est non-linéaire puisque la pente de la relation entre le stress et le *strain* n'est pas constante (Figure 19). La viscoélasticité est définie par des propriétés de viscosité et d'élasticité lors de leur déformation. Les matériels visqueux résistent au flot par le stress de cisaillement (*shear stress*). Les matériaux élastiques s'allongent lorsqu'un stress leur est appliqué et ceux-ci reprennent leur forme initiale une fois le stress éliminé^{72,73}. Trois propriétés principales définissent la viscoélasticité: l'hystérésie, la relaxation au stress et l'allongement.

Hystérésie

L'hystérésis constitue l'énergie perdue sur la courbe stress-élongation entre le cycle de mise sous tension et le cycle de relaxation. Cette énergie est perdue principalement sous forme de chaleur.⁷²

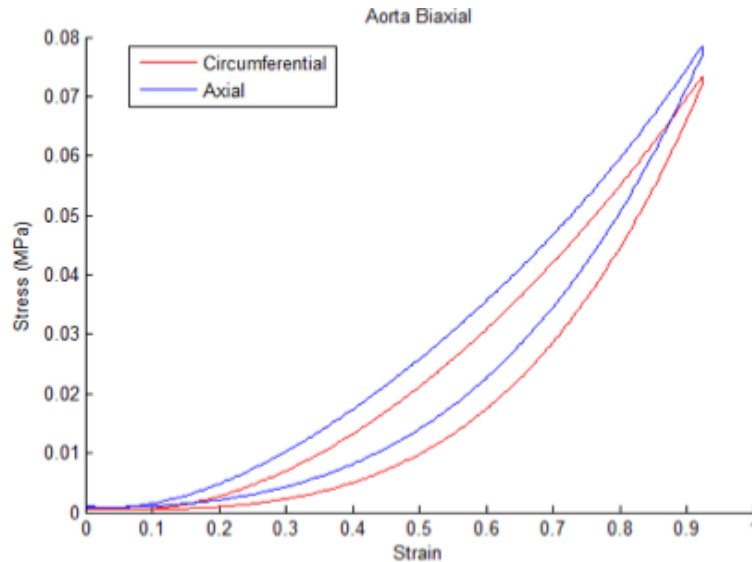


Figure 19. Courbe stress-élongation d'un spécimen d'aorte soumis à la tensimétrie biaxiale. Notez l'aire entre les 2 courbes de la même couleur. La courbe du haut représente le cycle de mise sous tension et la courbe du bas représente la courbe de relâchement. L'aire entre ces 2 courbes correspond à l'énergie perdue entre les 2 cycles, il s'agit de l'hystérésis.

La relaxation au stress

La relaxation au stress est la capacité d'un polymère à réduire le stress lorsqu'il est soumis à une élongation constante. Au niveau de la paroi vasculaire, cette propriété est conférée par la réorganisation des fibres de la matrice extracellulaire telles que les collagènes et les lamelles d'élastine selon une orientation de plus en plus parallèle. Cette réorganisation fait en sorte qu'à élongation constante, le stress est diminué.

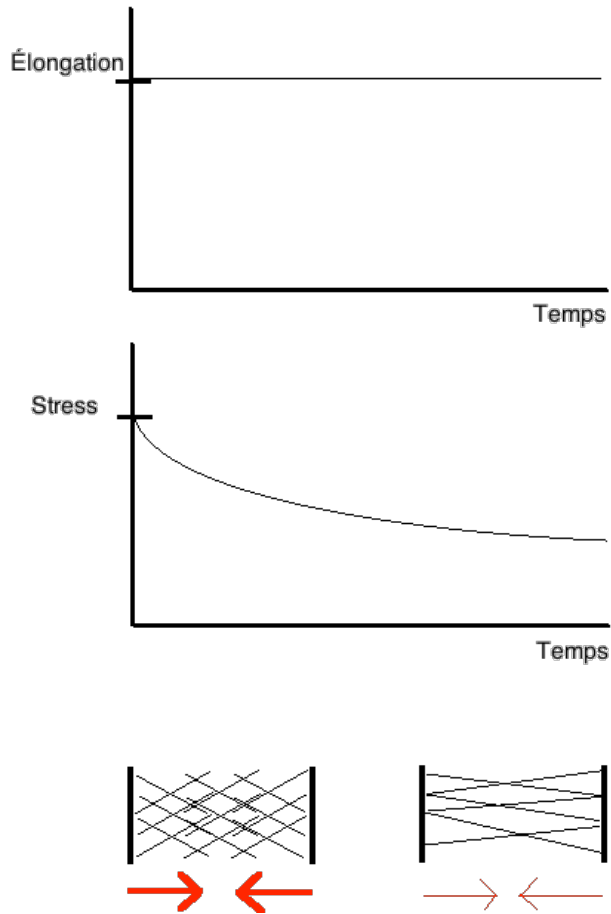


Figure 20. Figure illustrant le phénomène de relaxation au stress. Avec le temps, les fibres du polymère se parallélisent, réduisant ainsi le stress.

Allongement

L'allongement (*creep* en anglais) est la propriété qui fait en sorte qu'à stress constant, l'élongation (*strain*) augmente. Cette propriété est l'équivalent logique de la propriété de relaxation au stress. Toutefois, cette propriété fait aussi référence à la déformation permanente qu'un matériel peut subir lorsqu'il est soumis à un stress répétitif ou qu'il est déformé au-delà d'un seuil particulier, la limite d'élasticité (propre à chaque matériel). En effet, en deçà de ce seuil, le matériel reprend sa longueur initiale lorsqu'aucun stress ne lui est appliqué. Dans cet intervalle, la relation entre le stress et l'élongation est caractérisée par le module élastique. Par contre, au-dessus

de cette limite d'élasticité, le matériel subit une déformation permanente et ne retrouvera jamais sa longueur initiale, même si aucun stress ne lui est appliqué. Le module élastique ne s'applique plus à cet intervalle.⁷²

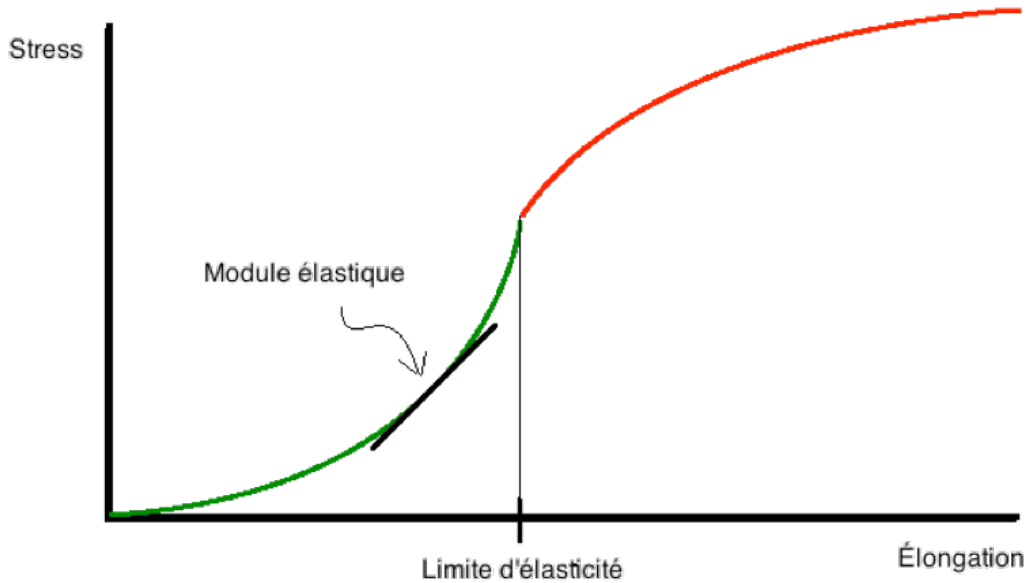


Figure 21. Figure illustrant la relation entre le stress et l'élongation en deçà et au-delà de la limite d'élasticité. La région verte correspond à la relation en deçà de la limite d'élasticité et la région rouge correspond à la relation au-delà de la limite d'élasticité. La pente de la région sous cette limite correspond au module élastique.

Chapitre 6 : La procédure de Ross

Introduction

La procédure de Ross est une chirurgie cardiaque tenant son nom du chirurgien britannique Donald Ross ayant proposé la procédure en 1962 et qui l'exécuta pour la première fois chez l'humain en 1967. Il s'agit d'une procédure qui consiste au remplacement de la valve aortique malade par la valve pulmonaire du patient et au remplacement de sa valve pulmonaire par une homogreffe pulmonaire (Figure 22).

Celle-ci fut popularisée dans les années 1990, avant de tomber en défaveur due à la complexité technique de l'opération et au risque de dysfonction à long terme de l'autogreffe (valve pulmonaire en position aortique) et/ou de l'homogreffe (homogreffe pulmonaire en position pulmonaire). En effet, le souci principal avec cette procédure à long terme est le risque de dilatation de la racine pulmonaire en position aortique, qui passe d'une exposition à une pression pulmonaire basse à une pression systémique nettement plus élevée. Toutefois, plusieurs études ont depuis été publiées démontrant d'excellents résultats à long terme lorsque celle-ci était exécutée par des chirurgiens dédiés.^{3,4,74-76}

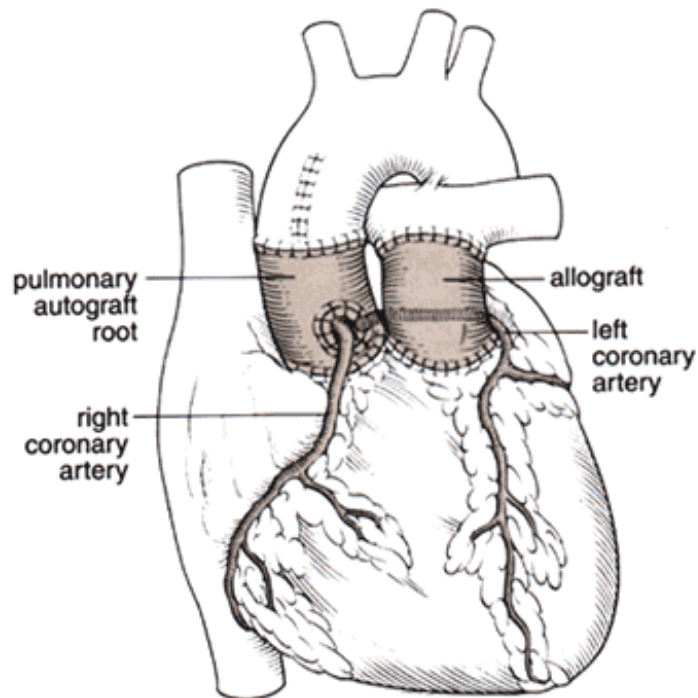


Figure 22. Schéma représentant une procédure de Ross complétée. L'autogreffe pulmonaire est maintenant en position aortique et l'homogreffe pulmonaire est en position pulmonaire (gracieuseté de <http://www.cts.usc.edu/rossprocedure.html>).

Avantages de la procédure de Ross

Il s'agit de la seule technique permettant de remplacer la valve aortique par une valve vivante, lui conférant un excellent profil hémodynamique², une faible thrombogénécité³, une résistance aux infections, un faible taux de ré-intervention et un excellent taux de survie à long terme³. En effet, Pibarot et al.² ont démontré que les patients ayant eu une procédure de Ross ont une réponse hémodynamique à l'exercice semblable à celle de patients sains, à un exercice de 50 Watts et à l'effort maximal. Par ailleurs, El-Hamamsy et al.³ ont démontré que la procédure de Ross est associée à une survie à 13 ans semblable à celle de la population générale appariée pour l'âge et le sexe, soit 95% (Figure 23). Le taux de liberté de ré-opération au niveau de la valve aortique ou pulmonaire est de 94% à 13 ans.

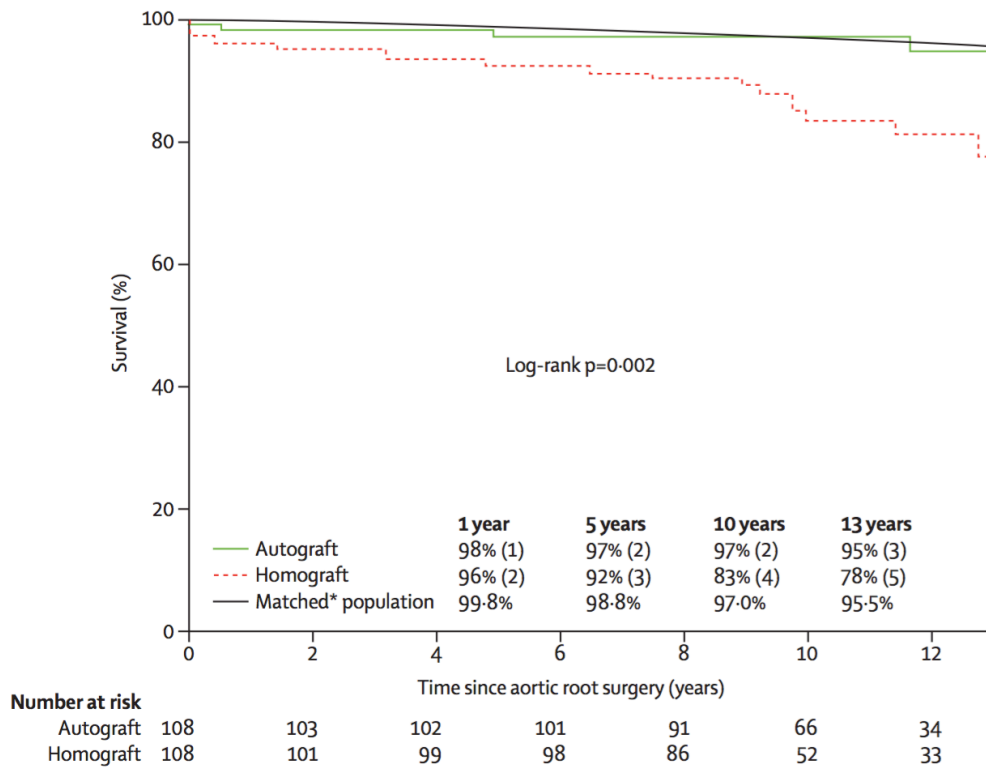


Figure 23. Comparaison de la survie actuarielle suite à un remplacement valvulaire aortique par autogreffe (Ross), un remplacement valvulaire aortique par homogreffe et la population générale appareillée.³

Techniques d'implantation

Il existe 2 techniques principales d'implantation de l'autogreffe: la technique de racine et la technique sous-coronaire. La technique par remplacement de racine aortique préserve les sinus de la valve pulmonaire auxquels sont anastomosés des ostia coronariens. Cette technique est potentiellement à risque de dilatation au niveau de l'autogreffe, mais constitue un risque moindre de problème d'interaction entre les feuillets et la racine. Plusieurs techniques de renforcement ont été suggérées afin de réduire la survenue de dilatation de cette néo-racine. L'annuloplastie aortique consiste au renforcement au niveau de l'anneau aortique. Le remplacement de l'aorte ascendante permet la stabilisation de la nouvelle jonction sino-tubulaire. L'inclusion

de la néo-racine dans un tube de Dacron permet de stabiliser toute la néo-racine, mais risque de réduire l'expansion systolique de celle-ci.

La technique sous-coronaire consiste à préserver la racine aortique native en utilisant uniquement les feuillets de l'autogreffe pulmonaire. Cette technique est toutefois plus à risque d'interaction entre les feuillets et la racine. De plus, elle réduit potentiellement l'aire de l'orifice effectif aortique final. Toutefois, celle-ci a également été associée à d'excellents résultats à long terme lorsqu'effectuée par un chirurgien dédié, tel que publié par Sievers et al.⁷⁷

Limitations potentielles de la procédure de Ross

En comparaison avec un remplacement valvulaire aortique par prothèse, la procédure de Ross est techniquement plus complexe et potentiellement associée à une mortalité opératoire accrue. Toutefois, selon la série de David et al.⁷⁶, une mortalité opératoire inférieure à 1% est atteignable. Selon cette même série, il semble que la présence préopératoire d'un anneau dilaté (>28 mm chez les grands patients et >15 mm/m² chez les petits patients) ou de régurgitation aortique soit des prédicteurs indépendants de dilatation de l'autogreffe et de régurgitation aortique à long terme. Elkins et al.⁴ ont également identifié le sexe masculin comme facteur de risque de survenue de régurgitation au niveau de l'autogreffe (Figure 24).

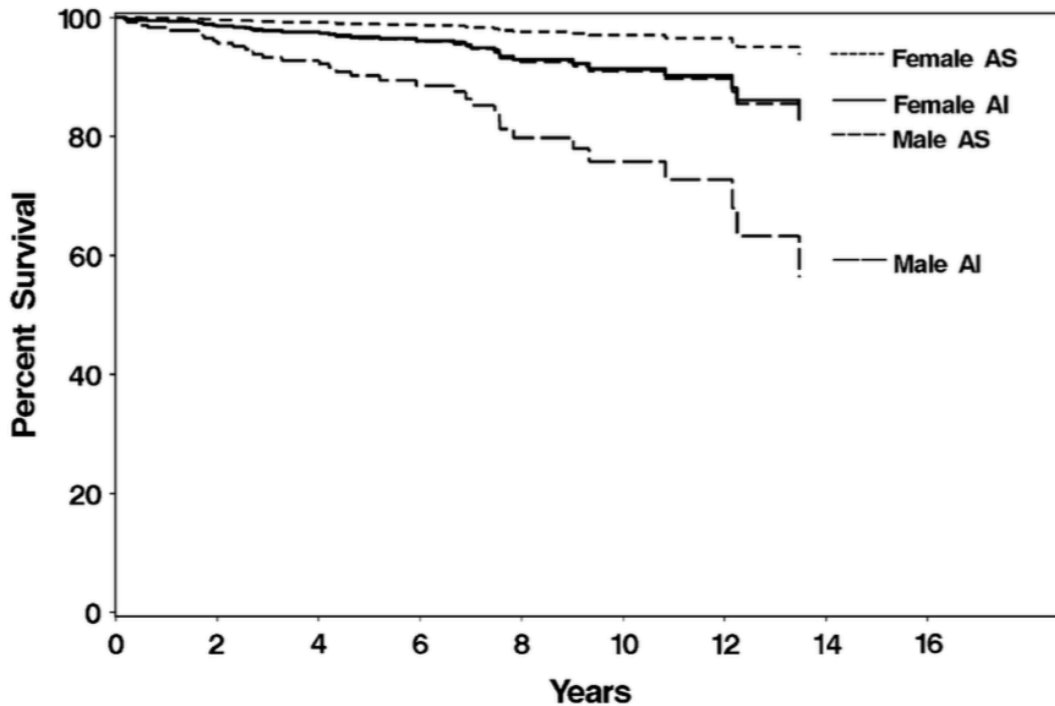


Figure 24. Liberté prédite de survenue de régurgitation aortique (plus que légère) selon le sexe et la pathologie valvulaire initiale. Female=femme, Male=Homme, AS=Sténose aortique et AI=Régurgitation aortique. ⁴

Quant au phénotype de la valve aortique (quadricuspide, tricuspide, bicuspide, unicuspide), certains chirurgiens ont suggéré que la bicuspidie devrait être considérée comme une contre-indication à la procédure de Ross ⁷⁸. En effet, puisque la bicuspidie est parfois associée à la maladie anévrismale de l'aorte ascendante, la crainte est que cette vasculopathie affecte également l'autogreffe et la rende prône à la dilatation, induisant une régurgitation aortique, principalement due à l'origine embryologique commune à plusieurs égards de l'aorte et l'artère pulmonaire.

Chapitre 7 : Méthodologie

Population à l'étude

Le présent ouvrage a été approuvé par le comité d'Éthique de la recherche de l'Institut de Cardiologie de Montréal. Le consentement a été obtenu chez tous les patients avant la chirurgie. Un total de 32 patients furent inclus dans cette étude. Chez 12 patients, l'aorte ascendante n'a pas été réséquée en raison d'absence d'indication chirurgicale (Absence d'anévrisme de l'aorte ascendante) ou à la préférence du chirurgien (afin de minimiser la tension sur l'anastomose, par exemple). Ainsi, des spécimens de 32 artères pulmonaires et de 20 aortes ascendantes ont été obtenus en per-opératoire chez des patients bénéficiant d'une procédure de Ross. Tous les segments furent prélevés au niveau du quadrant antérieur 3 mm supérieur à la jonction sinotubulaire. Les spécimens dédiés à l'analyse biomécanique ont été taillés en carrés de 10 mm par 10 mm et le restant des tissus furent utilisés pour l'analyse histologique. Parmi les 20 spécimens d'aorte ascendante, 4 furent trop petits pour permettre l'analyse biomécanique.

Le phénotype valvulaire aortique était tricuspide chez 5 patients (16%), bicuspide chez 18 patients (56%) et unicuspidé chez 9 patients (28%). Les spécimens furent entreposés dans un milieu de culture (M199 Gibco, Life technologies, Ontario, Canada) supplémenté en pénicilline/streptomycine, fungizone (102.5 µg/ml) et du sérum bovin foetal 10% (Fisher Scientific, Ontario, Canada), à température ambiante jusqu'à l'analyse. L'analyse biomécanique a été complétée à moins de 8 heures suivant l'excision chirurgicale.

L'indication chirurgicale principale était une sténose aortique chez 21 patients (66%), une régurgitation aortique chez 3 patients (9%), une maladie mixte (régurgitation et sténose significative) chez 5 patients (16%) et une endocardite aortique chez 3 patients (9%). Seize patients étaient des hommes (50%) et l'âge moyen au moment de la chirurgie était de 46 ± 14 ans.

Analyse biomécanique

Seize aortes et 32 artères pulmonaires furent assujetties à l'analyse biomécanique. La tensimétrie biaxiale à élongation-contrôlée fut réalisée grâce au EnduraTEC Electro Force 3200 Biaxial Tensile Tester (Bose Corporation, Minnesota, USA). Les spécimens ont été évalués avec l'intima du côté supérieur. L'épaisseur des spécimens a été mesurée par un étrier (± 0.0001 mm) Mitutoyo (Mitutoyo: Litematic VL-50A, Mitutoyo Corp., Japan) à 5 endroits constants puis la moyenne a été calculée. Chaque spécimen a été submergé dans une solution de Lactate Ringer à 37°C et attaché à 2 cellules de charge et 2 transducteurs de déplacement (un de chaque par axe) en utilisant des crochets fixés par des fils de soie 4-0 (Ethicon, USA). La distance entre chacun des crochets a été mesurée à 2 reprises dans chaque axe (circonférentiel et longitudinal) en utilisant une règle (ABS, Digimatic, Mitutoyo, USA) puis la moyenne a été calculée. Une charge initiale de 0.05 Newton fut appliquée dans chacun des axes, ce qui fut considéré comme le zéro d'élongation (*strain*). Les spécimens furent assujettis à 10 cycles de pré-conditionnement biaxial et de 3 cycles finaux d'analyse. Chaque cycle a allongé les spécimens à une élongation de 75% afin de couvrir le spectre physiologique³⁴. Le logiciel d'acquisition de données WinTest (Bose Corporation) a été utilisé afin d'enregistrer les valeurs de déplacement et de force dans chacun des axes (longitudinal et circonférentiel) durant les cycles. La phase de mise en charge fut utilisée afin de calculer le module élastique à 60% d'élongation en utilisant MatLab (MathWorks, Massachusetts, USA). Le stress et l'élongation furent calculés en utilisant les formules suivantes:

$$\varepsilon = (L - L_0) / L_0$$

$$\sigma = F / A$$

Ainsi, ε correspond à l'élongation relative, L_0 correspond à la longueur initiale et L correspond à la longueur finale. De plus, σ correspond au stress (MPa), F

correspond à la force (N) et A correspond à l'aire avant la charge (mm^2). L'aire avant la mise en charge est calculée grâce à l'épaisseur du spécimen ainsi que la distance entre les crochets. La compliance est l'inverse de la rigidité, ainsi la compliance est l'inverse du module élastique.

Le module élastique calculé à une élongation de 60% fut utilisé comme indice de rigidité. Le choix de la valeur de 60% d'élongation vient du fait que celle-ci se retrouve au milieu du spectre physiologique allant de 45% à 80%³⁴. Les équations de notre étude sous-entendent que le spécimen est à un état d'absence de stress avant le début d'application de la force.

De plus, la perte d'énergie durant les cycles finaux fut calculée. Cette perte est calculée ainsi:

1 - (aire sous la courbe de décharge / aire sous la courbe de mise en charge)

Ceci représente la fraction d'énergie absorbée dans le spécimen lors du cycle. La perte accrue d'énergie a d'ailleurs été associée à la dégénérescence de la média et la dilatation aortique.⁷⁹

Analyse histologique

Quatorze aortes et 16 artères pulmonaires furent analysées afin de déterminer le nombre de lamelles élastique. Parmi celles-ci, 1 spécimen aortique et 1 spécimen d'artère pulmonaire furent exclus à cause d'une définition trop floue. Les spécimens ont été fixés avec du formaldéhyde 10%, inclus dans de la paraffine et sectionnés afin d'être analysés. Les images digitales ont été effectuées par microscopie confocale par laser en utilisant un microscope LSM 710 (Zeiss, Goettinen, Germany). L'auto-fluorescence de l'élastine fut utilisée afin de compter le nombre de lamelles d'élastine à une magnification de 20X. Les lamelles élastiques furent comptées en utilisant un seuil objectif d'auto-fluorescence sur ImageJ (National Institutes of Health,

USA). Deux images de chacun des spécimens ont été analysées et la moyenne a été calculée.

Analyse statistique

Les données expérimentales de l'analyse biomécanique ont été utilisées pour calculer le module élastique à une élongation de 60%. La rigidité tissulaire a été comparée en utilisant le module élastique des phases finales de mise en charge. Par conséquent, la rigidité tissulaire longitudinale et circonférentielle fut comparée parmi les aortes et les artères pulmonaires, en fonction des 3 phénotype valvulaires aortiques. Pour l'analyse statistique, la normalité de la distribution de la rigidité tissulaire, de l'épaisseur et du nombre de lamelles a été testée et confirmée par méthode graphique sur SPSS 21 (IBM, USA).

Les comparaisons pour les variables telles que la rigidité tissulaire, l'épaisseur et le nombre de lamelles élastiques ont été effectuées en utilisant un test t de Student, non-pairé et bilatéral. De plus, chez les patients ayant eu une analyse de leur aorte et de leur artère pulmonaire, le test t de Student pairé a été utilisé. Pour la comparaison de variables continues entre plus de 2 groupes, l'analyse de variance à 1 facteur a été utilisée (one-way ANOVA). Le test exact de Fisher a été utilisé afin de comparer les proportions. Les valeurs sont rapportées ainsi : moyenne \pm écart-type et une valeur de p inférieure à 0.05 a été considérée comme statistiquement significative. Les analyses statistiques furent exécutées par SPSS 21 (IBM, USA).

Chapitre 8 : Article et résultats

Cet article original a été publié le 30 mai 2016 dans le *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*

Contribution des auteurs:

Pierre Olivier Dionne : Implication active au cours de chacune des étapes du processus de recherche: conception du devis, prélèvement des spécimens, analyse des spécimens, analyse des résultats, interprétation des données et rédaction du manuscrit.

Evan Wener : Implication active dans l'analyse des spécimens et correction de l'article.

Alexander Emmott : Implication active dans l'analyse des spécimens et correction de l'article.

Raymond Cartier : Supervision de la recherche et correction de l'article.

Rosaire Mongrain : Supervision de la recherche et correction de l'article.

Richard Leask : Supervision de la recherche et correction de l'article.

Ismail El-Hamamsy : Implication active au cours des étapes suivantes: conception du devis, prélèvement des spécimens, analyse des résultats, interprétation des données et rédaction du manuscrit.

The Ross procedure: Biomechanical properties of human aorta and pulmonary artery according to aortic valve phenotype

Pierre Olivier Dionne, MD^a, Evan Wener, MEng^b, Alexander Emmott, MEng^b, Rosaire Mongrain, PhD^c, Richard Leask, PhD^b, Raymond Cartier, MD,^a and Ismail El-Hamamsy, MD, PhD,^a

Word Count: 3101

Funding: None

Conflict of Interest: Authors have nothing to disclose with regard to commercial support

From the ^aDepartment of Surgery, Montreal Heart Institute and Université de Montréal, Montreal, and ^bDepartment of Chemical Engineering, McGill University,

Montreal, Qc, Canada. ^cDepartment of Mechanical Engineering, McGill University,
Montreal, Qc, Canada

Address for reprint: Ismail El-Hamamsy, MD, PhD, Montreal Heart Institute, 5000
Belanger Street, Montreal, Quebec, Canada. H1T 1C8. Tel.:514-376-3330.
Fax:514-376-1355. E-mail: i.elhamamsy@icm-mhi.org

ABSTRACT

Objective: The aim of this study is to determine whether patients with bicuspid aortic valves undergoing the Ross procedure have different pulmonary artery biomechanical properties than tricuspid valve patients.

Methods: Thirty-two pulmonary arteries and 20 aortas were obtained from patients undergoing the Ross procedure at the time of surgery, from a cohort of 32 patients. The aortic valve was tricuspid in 5 patients (16%), bicuspid in 18 patients (56%) and unicuspid in 9 patients (28%). Histological analysis and ex vivo equi-biaxial tensile testing completed within 8 hours of surgery was used to evaluate differences in patient groups and between the pulmonary artery and ascending aorta.

Results: There was no difference in thickness among pulmonary arteries when compared according to aortic valve phenotype ($P=0.94$). There was no difference in the tensile tissue properties among aortas and pulmonary arteries when compared according to aortic valve phenotype, in either the circumferential or longitudinal axis. When compared according to main surgical indication, pulmonary artery walls from patients with pure aortic regurgitation were less stiff than their counterparts (Aortic regurgitation: 0.055 ± 0.037 MPa, aortic stenosis: 0.103 ± 0.051 MPa, mixed disease: 0.110 ± 0.044 MPa and aortic valve endocarditis: 0.216 ± 0.033 MPa, $P=0.002$). There was no difference in the number of elastic lamellae in pulmonary artery specimens from the 3 different aortic valve phenotype populations, as well as in the aortic specimens.

Conclusions: No significant differences were observed in the biomechanical properties of pulmonary arteries when compared according to aortic valve phenotype and gender.

Abstract Word count: 242

Ultramini abstract

The aim of the study is to determine the influence of aortic valve phenotype on the biomechanical properties of the pulmonary artery and ascending aorta in patients undergoing the Ross procedure.

INTRODUCTION

The Ross procedure consists of replacing a diseased aortic valve with the patient's own pulmonary root (pulmonary autograft) and replacing the pulmonary root with a pulmonary homograft. It is the only operation that guarantees long-term viability of the aortic valve. This translates into clinically relevant outcomes: there is no need for anticoagulation, the autograft has the potential to grow and offers the best hemodynamic profile among current alternatives and it is associated with excellent long-term survival rates when compared to alternative procedures[1-5].

However, in addition to the increased technical complexity associated with the operation, the main concern is long-term stability of the pulmonary autograft root. Indeed, despite overall similar histological composition to an aortic root, the pulmonary autograft is thinner and exposed to lower pressures in its native environment. Thus, after implantation and long-term exposure to systemic pressures, there is an inherent risk of long-term dilatation of the autograft root, which in some cases necessitates reoperation[6]. Some authors have suggested that this may be related to inherent features of the pulmonary wall, especially in patients with congenital aortic valve malformations such as unicuspid or bicuspid aortic valves[7].

One possible explanation for this increased rate of reoperation is that the vasculopathy affecting the aorta associated with bicuspid aortic valve disease may also affect the pulmonary artery wall and predispose it to progressive dilatation and regurgitation, especially under systemic pressures. Though some studies have previously focused on differences between pulmonary arteries and aortas [7,8], no study has specifically examined differences between pulmonary arteries according to

aortic valve phenotype. Furthermore, none of those studies were performed using tissue from patients specifically undergoing the Ross procedure.

Therefore, the focus of this study is on the biomechanical properties and the number of elastic lamellae in human pulmonary arteries and aortas of patients undergoing the Ross procedure according to aortic valve phenotype (unicuspid, bicuspid and tricuspid). The aim is to determine whether aortic valve phenotype is a determinant of pulmonary artery biomechanical properties or histological structure.

METHODS

Patient Population

This study was approved by the Ethics Committee on Human Research from the Montreal Heart Institute. Consent for research was obtained before surgery. A total of 32 patients were included in this study. In some patients (N=12), the ascending aorta was not excised because there was no surgical indication. Therefore, 32 pulmonary arteries and 20 ascending aortic specimens were obtained from patients undergoing the Ross procedure at the time of surgery. All segments were obtained from the anterior quadrant 3 mm above the sinotubular junction. Specimens were divided into two portions: a 10x10mm section for biomechanical testing and the remaining tissue for histological study. Of the 20 aortic segments, 4 were too small to allow biomechanical testing.

The aortic valve was tricuspid in 5 patients (16%), bicuspid in 18 patients (56%) and unicuspid in 9 patients (28%). Excised samples were stored in culture medium

(M199 Gibco, Life technologies, Ontario, Canada) supplemented with penicillin/streptomycin, fungizone (102.5ug/mL) and 10% fetal bovine serum (FBS) (Fisher Scientific, Ontario, Canada), at room temperature until testing. Mechanical testing was completed within 8 hours of surgery in all patients.

The main surgical indication was aortic stenosis in 21 patients, regurgitation in 3 patients, mixed stenosis and regurgitation in 5 patients and endocarditis in 3 patients. Sixteen patients were male (50%) and the mean age at surgery was 46 ± 14 years (Table 1).

Mechanical Testing

Sixteen aortas and 32 pulmonary arteries were subjected to biomechanical testing. Strain-controlled equal biaxial tensile testing was performed using the EnduraTEC Electro Force 3200 Biaxial Tensile Tester (Bose Corporation, Minnesota, USA). Specimens were prepared with the intima face up. Sample thickness was measured using a Mitutoyo (Mitutoyo: Litematic VL-50A, Mitutoyo Corp., Japan) caliper (± 0.0001 mm) at 5 different locations and then averaged.

Each specimen was submerged in lactated ringer's solution at 37°C in a basin and attached to 2 load cells and 2 displacement transducers (1 of each per axis) using modified suture hooks and 4-0 silk surgical thread (Ethicon, USA). The distance between hooks was measured twice in each axis (circumferential and longitudinal) using a handheld clipper (ABS, Digimatic, Mitutoyo, USA) and averaged. An initial load of 0.05 N was applied, which was set as zero strain. Specimens were

subjected to 10 biaxial preconditioning cycles and 3 final measurement cycles. Each cycle stretched the tissue to an engineering strain of 75% in order to cover the entire physiological range of strain.[9] The WinTest data acquisition software (Bose Corporation, Minnesota, USA) recorded the displacement and force data of each axis (longitudinal and circumferential) during the cycle. The loading phase was used to calculate the elastic modulus at 60% engineering strain using MatLab (MathWorks, Massachusetts, USA). Engineering stress and engineering strain were calculated using the following equations:

$$\epsilon_E = \frac{d}{w}$$

$$\sigma_E = \frac{F}{A_0}$$

Where ϵ_E is the engineering strain, d is the elongation (mm) and w is the unloaded distance between the sutures (mm), σ_E is the engineering stress (MPa), F is the measured force (N), A_0 is the unloaded area (mm²). The unloaded area is calculated from the average distance between the sutures and the average tissue thickness. Compliance is the inverse of stiffness; therefore it is the inverse of the elastic modulus.

Aortic and pulmonary artery apparent elastic moduli at 60% engineering strain were used as surrogates for tissue stiffness. This strain was chosen because it lies in the middle of the physiological range of 45 % to 80%[9]. The equations in this study rely on the assumption that the specimen is at a zero-stress state before mechanical deformation.

In addition, the energy loss over the testing cycle was calculated. It is defined as: $1 - (\text{area under the unloading curve} / \text{area under the loading curve})$. It represents the fraction of energy absorbed in the specimen during cycling. Increased energy loss has been associated with medial degeneration and increased aortic size[10].

Histological Analysis

Fourteen aortas and 16 pulmonary artery specimens were analyzed for the number of elastic lamellae. Of these, 1 aortic specimen and 1 pulmonary artery specimen were discarded due to hazy definition. The specimens were fixed in 10% formalin, embedded in paraffin and then sectioned for histology. Digital images were obtained using confocal laser scanning microscopy with a LSM 710 microscope (Zeiss, Goettinen, Germany). Elastin auto-fluorescence was used to count the number of elastic lamellae at 20x magnification. Elastic lamellae were counted using an objective threshold of auto-fluorescence on ImageJ (National Institute of Health, USA). Two images from each specimen were analyzed and then averaged.

Statistical Analysis

The experimental data from the mechanical testing used to calculate the engineering stress-strain curve. Tissue stiffness defined as the apparent elastic modulus at 60% engineering strain was calculated from the final loading cycle. Consequently, tissue stiffness from longitudinal and circumferential axes was compared among aortas and pulmonary arteries from the 3 different aortic valve phenotype groups. For statistical analysis, normal distribution of tissue stiffness,

thickness and lamellae count was tested and confirmed using a graphical method on SPSS 21 (IBM, USA).

Unpaired two-tailed Student T-tests were used to compare tissue stiffness, thickness and the number of elastic lamellae among specimens. Furthermore, in patients having aortic and pulmonary artery samples, paired Student T-tests were used. One-way ANOVA was used to compare between all three patient groups (tricuspid, bicuspid and unicuspid). Fisher's exact test was used to compare proportions. Values are reported as mean \pm standard deviation (SD) and *P* values below 0.05 were considered statistically significant. Statistical analyses were performed by SPSS 21 (IBM, USA).

RESULTS

Thickness

There was no difference in thickness among pulmonary arteries when compared according to aortic valve phenotype ($P=0.94$). There was also no difference among aortas when compared according to aortic valve phenotype ($P=0.25$). As anticipated, aortic specimens were thicker than pulmonary artery specimens (1.64 ± 0.31 mm versus 1.22 ± 0.29 mm respectively, $P<0.001$).

Stiffness

There were no differences in pulmonary wall stiffness when compared according to aortic valve phenotype, in both the circumferential and longitudinal axes ($P=0.08$ and $P=0.83$ respectively, Figure 1). Similarly, there were no differences in aortic circumferential and longitudinal wall stiffness according to aortic valve phenotype

($P=0.19$ and $P=0.72$ respectively, Figure 1). There were no differences in stiffness in the circumferential and longitudinal axes between aortic specimens and pulmonary artery specimens in unicuspid and tricuspid patients. However, in bicuspid patients aortic specimens were statistically less compliant than pulmonary artery specimens in the circumferential axis ($P=0.003$) with a trend in the longitudinal axis ($P=0.07$).

Number of Elastic Lamellae

There was no difference in the number of elastic lamellae in pulmonary artery and aortic specimens from the 3 different aortic valve phenotype populations (Figure 1). As anticipated, there were significantly less elastic lamellae in pulmonary artery walls compared to aortic walls (41 ± 5 versus 65 ± 10 , $P<0.001$). We had insufficient sample size to show this difference in unicuspid (2 aortic and 2 pulmonary artery specimens, $P=0.154$) and tricuspid patients (1 aortic and 1 pulmonary artery specimen). However, there were less elastic lamellae in pulmonary artery specimens than aortic specimens in the bicuspid population ($P<0.001$)

Energy Loss

Pulmonary artery specimens from unicuspid patients had less energy loss than their counterparts in the longitudinal axis (unicuspid: 19.2 ± 4.1 % versus bicuspid: 25.9 ± 4.5 % versus tricuspid: 23.7 ± 5.5 %; $P=0.004$), with a trend in the circumferential axis ($P=0.051$). In aortic specimens, when compared according to aortic valve

phenotype, specimens had similar energy loss in the longitudinal axis ($P=0.58$) but not in the circumferential axis (unicuspid: $27.4\pm 2.1\%$ versus bicuspid: $32.4 \pm 2.8\%$ versus tricuspid: 29.9% ; $P=0.019$) (Table 4).

There were no differences in circumferential and longitudinal axes between aortic specimens and pulmonary artery specimens in bicuspid and tricuspid patients (bicuspid: $P=0.17$ and $P=0.35$, tricuspid: $P=0.90$ and $P=0.69$, respectively). However, in unicuspid patients, aortic specimens had statistically more energy loss than pulmonary artery specimens in the longitudinal axis ($P=0.02$) but not in the circumferential axis ($P=0.45$).

Effect of Gender and Surgical Indication

There was no difference in pulmonary artery specimens, according to gender, in terms of thickness, circumferential and longitudinal stiffness, energy loss and number of elastic lamellae. (Table 2)

When compared according to main surgical indication, pulmonary artery walls from patients with pure aortic regurgitation were less stiff than their counterparts in the circumferential axis. (aortic regurgitation: 0.055 ± 0.037 MPa, aortic stenosis: 0.103 ± 0.051 MPa, mixed disease: 0.110 ± 0.044 MPa and aortic valve endocarditis: 0.216 ± 0.033 MPa, $P=0.002$). (Table 3)

There were no differences in terms of energy loss in pulmonary arteries and aortas when compared according to gender or surgical indication (Table 2 and 3).

DISCUSSION

In this study, analysis of pulmonary wall biomechanical and structural properties in patients undergoing a Ross procedure failed to demonstrate significant differences based on aortic valve phenotype. Though gender had no influence on pulmonary wall biomechanics, surgical indication (aortic regurgitation) was associated with differences in the circumferential biomechanics of the PA wall.

One of the main limitations of the Ross procedure is late dilatation of the autograft root. For a long time, this was partly attributed to the fact that patients with bicuspid aortic valves, who are known to have a high incidence (up to 50%) of aortic dilatation, undergo the Ross procedure. The inherent predisposition to dilatation in the aortic wall was thought to also affect the pulmonary wall. Indeed, a study by de Sa et al. showed histological abnormalities in the pulmonary wall, thus hypothesizing that this may lead to a higher risk of autograft dilatation[7]. In contrast, several long-term cohorts of patients undergoing the Ross procedure have failed to demonstrate an influence of aortic valve phenotype on late autograft dilatation or need for reoperation.

This study thus aimed at addressing this question from a biomechanical standpoint. Our data support the notion that aortic valve phenotype is not directly associated with abnormalities or differences in pulmonary wall biomechanical or structural properties. Importantly, though a number of previous studies have examined aortic and pulmonary wall properties, most were based on animal tissue[11] or arteries from human organ donors[8]. This is the first study to analyze this question in patients specifically undergoing the Ross procedure. Nevertheless, the absence of observed differences in the biomechanical properties may be a result

of sample size in this study. Further analyses are therefore necessary to confirm our findings, both from a basic science and clinical standpoint.

Unicuspid (unicommissural) aortic valve phenotype is uncommon in the general population, but observed with a higher incidence in young patients (<35 years). This has previously been shown in autopsy studies[12]. Few morphological or descriptive studies have been published examining the incidence or predisposition to aortic dilatation in unicuspid valves [13]. It is unclear however whether both valve phenotypes originated from related genetic or molecular abnormalities during valvulogenesis. Importantly for the patient undergoing the Ross procedure though, unicuspid aortic valve phenotype does not appear to confer a higher predisposition than the other phenotypes (bicuspid and tricuspid) to pulmonary dilatation from a biomechanical standpoint. Further clinical studies and long-term follow-up is required to provide clinical confirmation of these findings.

One of the unique features of the pulmonary autograft is its capacity to adapt to changing hemodynamics. It would therefore be of interest to examine its biomechanical properties following implantation on the aortic side. Very few studies have addressed this issue and exclusively comprised patients with dilated autograft roots[14], therefore not directly looking at normal adaptive changes. We are currently attempting to address that question using four-dimensional magnetic resonance imaging to compare in vivo preoperative biomechanical properties of the pulmonary artery in situ and following the Ross procedure.

Our results are nevertheless in agreement with the work of Carr-White et al. which stated that aortic wall was ~ 40% stiffer than the pulmonary wall[15]. They also

showed that once in the aortic position, the pulmonary autograft becomes progressively stiffer in an attempt to minimize wall strain[15]. This physiological adaptation is possible as long as the autograft is subjected to a stress corresponding to the lower portion of the stress-strain relationship. In this region, the vascular wall biomechanical properties are mainly reliant on elastin content. At higher stresses, at the higher portion of the stress-strain relationship, where collagen bundles engage and become more biomechanically active, the adaptive capacity of the pulmonary wall is exceeded and dilatation ensues, possibly causing regurgitation and requiring reoperation. Hence, acutely the increased pressure of the aortic position will strain the PA tissue more than the native aortic tissue and possibly cause immediate dilatation. However, over time, we believe the PA will remodel and thicken in order to reduce wall tension.

Therefore, from a clinical standpoint, emphasis is placed on strict control of patient blood pressure in the first 6 - 12 months after the operation, to allow the pulmonary autograft to adapt progressively to its new hemodynamic milieu. Considering the inherent challenges associated with tight blood pressure control in young and active individuals, some groups have proposed, in recent years, placing the autograft inside a Dacron tube in order to prevent potential dilatation at the level of the sinuses of Valsalva [16]. Although this approach appears to be a great means to mitigate the risk of autograft root dilatation, there are concerns that it may hinder aortic root dynamics by preventing full expansion of the sinuses during systole, and consequently impact on autograft cusp opening and closing dynamics, as well as

coronary blood flow dynamics. Longer term follow-up is necessary to answer these important questions.

Aortic regurgitation as an etiological presentation appears to be more closely related to autograft dilatation and reoperation in most recent cohort studies[17]. Interestingly, our data showed that pulmonary artery specimens from patients with isolated aortic regurgitation were more compliant than those from patients presenting with other etiologies. This finding is intriguing because such a decrease in stiffness is thought to be a protective factor against pathological remodeling and dilatation. Perhaps autograft dilatation is more closely related to the immediate tension applied to the autograft wall postoperatively than to pathological remodeling, at the level of the sinotubular junction. This proposed mechanism for autograft dilatation remains highly speculative as sample size (N=3 in the pure aortic regurgitation group) precludes any definite conclusions as to the generalizability of these findings or their clinical relevance.

Our findings have important clinical implications. It has been clearly established that vascular dilatation and wall biomechanics are interrelated; therefore suggesting autograft dilatation may be, in part, related to the biomechanics of the pulmonary wall. Assuming the absence of differences observed in this study between patients at baseline according to aortic valve phenotype is not simply the result of small sample size, this suggests that observed clinical differences in their long-term evolution may be more attributable to technical elements at surgery and adaptive processes after implantation. Further work is required however to confirm the findings observed in patients with isolated aortic regurgitation.

Study Limitations

The results of this study are limited to the small sample in some categories, such as the category of pure aortic regurgitation (N=3) or tricuspid aortic valves (N=5). The former most often undergo aortic valve-sparing surgeries and the latter are usually older and therefore undergo standard aortic valve replacement. Despite the small numbers, the data was consistent, reproducible and importantly, patient-specific to the specific demographics of Ross procedure recipients. Nevertheless, we cannot rule out the possibility that absence of differences in biomechanical properties between groups may be attributable to the small sample size.

The analyzed specimens were not from the sinuses of Valsalva and therefore could have different properties than the tissue responsible for autograft dilatation. However, obtaining patient-specific sinuses of Valsalva wall would be impossible for technical reasons. Aortic and pulmonary artery strain were not indexed to their corresponding *in vivo* dimensions which may cause the *in vitro* calculation of their elastic modulus at 60% to be less representative of physiological conditions, as pointed out by Azadani et al.[8]. We used engineering stress to compare the different specimens, even though it does not consider the change in instantaneous area because these changes are assumed to affect similarly the different samples and because our interest lies in the comparison of different groups rather than their absolute values[18].

CONCLUSION

In summary, this is the first study assessing the biomechanical properties of fresh human aortas and pulmonary arteries in patients undergoing the Ross procedure. There were no observed significant biomechanical differences in pulmonary arteries when compared according to aortic valve phenotype and gender. However, etiology of aortic valve disease may be associated with differences in biomechanics. Further work is required to confirm these findings and understand differences in adaptation after surgery and the long-term clinical implications of these findings.

REFERENCES

- [1] Dagenais F, Cartier P, Voisine P, Desaulniers D, Perron J, Baillot R, et al. Which biologic valve should we select for the 45- to 65-year-old age group requiring aortic valve replacement? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;129:1041–9.
- [2] El-Hamamsy I, Eryigit Z, Stevens L-M, Sarang Z, George R, Clark L, et al. Long-term outcomes after autograft versus homograftaortic root replacement in adults with aortic valve disease:a randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376:524–31.
- [3] El-Hamamsy I, Poirier NC. What is the role of the Ross procedure in today's armamentarium? *Can J Cardiol* 2013;29:1569–76.
- [4] David TE, David C, Woo A, Manlhiot C. The Ross procedure: outcomes at 20 years. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;147:85–93.
- [5] Andreas M, Seebacher G, Reida E, Wiedemann D, Pees C, Rosenhek R, et al. A single-center experience with the Ross procedure over 20 years. *Ann Thorac Surg* 2014;97:182–8.
- [6] Klieverik LMA, Takkenberg JJM, Bekkers JA, Roos-Hesselink JW, Witsenburg M, Bogers AJJC. The Ross operation: a Trojan horse? *Eur Heart J* 2007;28:1993–2000.
- [7] de Sa M, Moshkovitz Y, Butany J, David TE. Histologic abnormalities of the ascending aorta and pulmonary trunk in patients with bicuspid aortic valve disease: clinical relevance to the Ross procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;118:588–94.

- [8] Azadani AN, Chitsaz S, Matthews PB, Jaussaud N, Leung J, Wisneski A, et al. Biomechanical comparison of human pulmonary and aortic roots. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;41:1111–6.
- [9] Wagenseil JE, Mecham RP. Vascular Extracellular Matrix and Arterial Mechanics. *Physiol Rev* 2009;89:957–89.
- [10] Chung J, Lachapelle K, Wener E, Cartier R, De Varennes B, Fraser R, et al. Energy loss, a novel biomechanical parameter, correlates with aortic aneurysm size and histopathologic findings. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;148:1082–9
- [11] Matthews PB, Azadani AN, Jhun C-S, Ge L, Guy TS, Guccione JM, et al. Comparison of porcine pulmonary and aortic root material properties. *Ann Thorac Surg* 2010;89:1981–8.
- [12] Roberts WC, Ko JM. Frequency by decades of unicuspid, bicuspid, and tricuspid aortic valves in adults having isolated aortic valve replacement for aortic stenosis, with or without associated aortic regurgitation. *Circulation* 2005;111:920–5.
- [13] Noly P-E, Basmadjian L, Bouhout I, Viet Le VH, Poirier N, El-Hamamsy I. New Insights Into Unicuspid Aortic Valve Disease in Adults: Not Just a Subtype of Bicuspid Aortic Valves. *Can J Cardiol* 2016;32:110–6.
- [14] Schoof PH, Cromme-Dijkhuis AH, Bogers JJ, Thijssen EJ, Witsenburg M, Hess J, et al. Aortic root replacement with pulmonary autograft in children. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;107:367–73.
- [15] Carr-White GS, Afoke A, Birks EJ, Hughes S, O'Halloran A, Glennen S, et al.

Aortic Root Characteristics of Human Pulmonary Autografts. *Circulation* 2000;102:III-15-III-21.

- [16] Ungerleider RM, Ootaki Y, Shen I, Welke KF. Modified Ross procedure to prevent autograft dilatation. *Ann Thorac Surg* 2010;90:1035-7
- [17] Elkins RC, Thompson DM, Lane MM, Elkins CC, Peyton MD. Ross operation: 16-year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;136:623-5.
- [18] Khanafer K, Schlicht MS, Berguer R. How Should We Measure and Report Elasticity in Aortic Tissue? *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2013;45:332-9

Table 1. Baseline characteristics

Variables	UAV	BAV	TAV	
	N=9	N=18	N=5	P
Age - mean \pm SD	33 \pm 10	53 \pm 9	50 \pm 7	0.01
Female sex - no. (%)	5 (56)	8 (44)	1 (20)	0.44
Surgical indication - no. (%)				0.004
Aortic stenosis	5 (56)	15 (83)	1 (20)	0.02
Aortic regurgitation	1 (11)	1 (6)	1 (20)	0.60
Mixed disease	3 (33)	2 (11)	0	0.19
Endocarditis	0	0	3 (60)	0.01
Medical history - no. (%)				
Hypertension	1 (11)	6 (33)	1 (20)	0.44
Diabetes	1 (11)	1 (6)	0	0.70
Coronary artery disease	0	1 (6)	1 (20)	0.33
Echocardiographic data -mean \pm SD				
Aortic annulus diameter	24 \pm 4	24 \pm 3	23 \pm 3	0.85
Pulmonary annulus diameter	23 \pm 3	24 \pm 2	23 \pm 2	0.81
Ascending aorta diameter	35 \pm 9	37 \pm 6	35 \pm 4	0.68
Concomittant procedure - no. (%)				
Coronary artery bypass graft	0	2 (11)	0	0.44

Ascending aorta replacement	4(44)	6 (33)	1 (20)	0.65
-----------------------------	-------	--------	--------	------

UAV: Unicuspid aortic valve, BAV: bicuspid aortic valve, TAV: tricuspid aortic valve

Data are presented as mean \pm standard deviation. P-values were calculated using a Fisher's exact test or a one-way ANOVA.

Table 2. Aortic and Pulmonary Artery Thickness, Stiffness, Number of elastic lamellae and Energy Loss according to Gender

Gender	Male (PA N=16) (Ao N=7)	Female (PA N=16) (Ao N=9)	P
Thickness (mm)			
Pulmonary artery thickness	1.21±0.23	1.23±0.34	0.84
Aortic thickness	1.76±0.24	1.53±0.34	0.09
Circumferential stiffness (MPa)			
Pulmonary artery	0.122±0.068	0.099±0.048	0.25
Aorta	0.125±0.043	0.180±0.049	0.031
Longitudinal stiffness (MPa)			
Pulmonary artery	0.100±0.057	0.104±0.054	0.85
Aorta	0.130±0.045	0.143±0.061	0.62
Number of elastic lamellae			
Pulmonary artery	42±6	40±5	0,50
Aorta	66±12	64±8	0.74
Circumferential axis - Energy Loss (%)			
Pulmonary artery	27.4±5.2	30±4.8	0.16
Aorta	29.5±2.6	32.1±3.5	0.12
Longitudinal axis - Energy Loss (%)			

Pulmonary artery	22.1±3.8	25.2±6.2	0.10
Aorta	26±3	27.4±4.2	0.49

Data are presented as mean ± standard deviation. P-values were calculated using a Student T-test.

Table 3. Comparison of pulmonary artery circumferential stiffness and energy loss according to main surgical indication

	Regurgitatio				<i>P</i>
	n (N=3)	Stenosis (N=21)	Mixed (N=5)	Others (N=2)	
			0.110±0.04		
Stiffness (MPa)	0.055±0.037	0.103±0.051	4	0.216±0.033	0.002
Energy Loss (%)	27.4±9.5	29.2±5.3	27.3±3.2	29.1±1.2	0,86

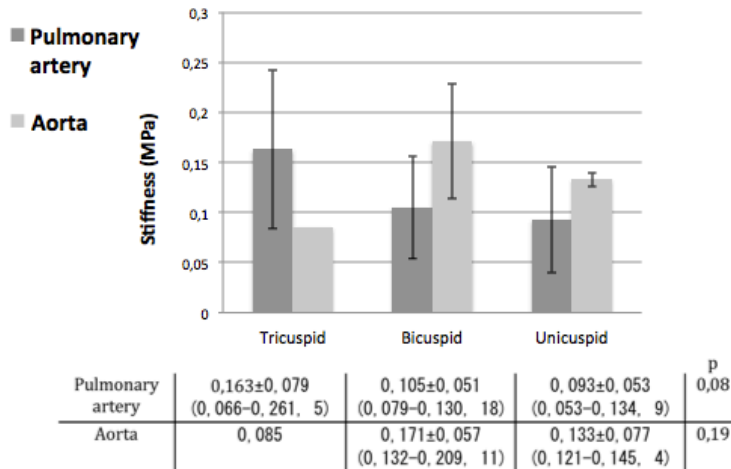
Data are presented as mean ± standard deviation. P-values were calculated using a One-Way ANOVA.

Table 4. Aortic and Pulmonary Artery Energy Loss According to Aortic Valve Phenotype in Both Axes (Longitudinal and Circumferential)

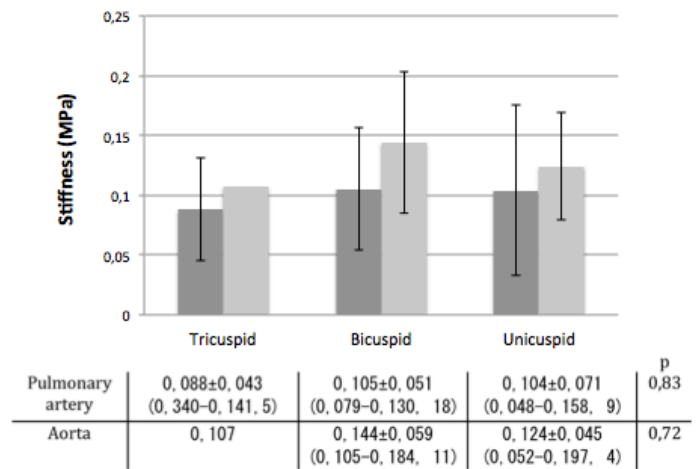
Aortic valve phenotype	Tricuspid (PA N=5) (Ao N=1)	Bicuspid (PA N=18) (Ao N=11)	Unicuspid (PA N=9) (Ao N=4)	P
Circumferential axis (%)				
Pulmonary artery	30.1±1.7	30±5.2	25.3±5	0.05
Aorta	29.9	32.4±2.8	27.4±2.1	0.02
Longitudinal axis (%)				
Pulmonary artery	23.7±5.5	25.9±4.5	19.2±4.1	0.004
Aorta	26.3	27.5±4.1	25.1±2.8	0.58

Data are presented as mean ± standard deviation. P-values were calculated using a One-Way ANOVA.

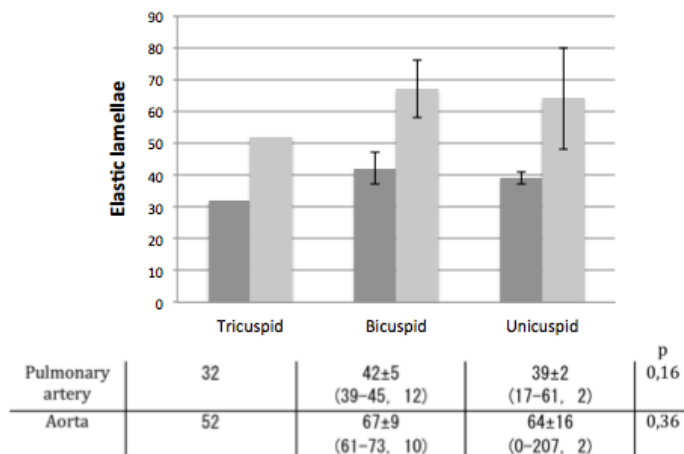
Aortic and pulmonary artery circumferential stiffness according to aortic valve phenotype



Aortic and pulmonary artery longitudinal stiffness according to aortic valve phenotype



Number of elastic lamellae in pulmonary artery and aortic specimens according to aortic valve phenotype



Aortic and pulmonary artery thickness according to aortic valve phenotype

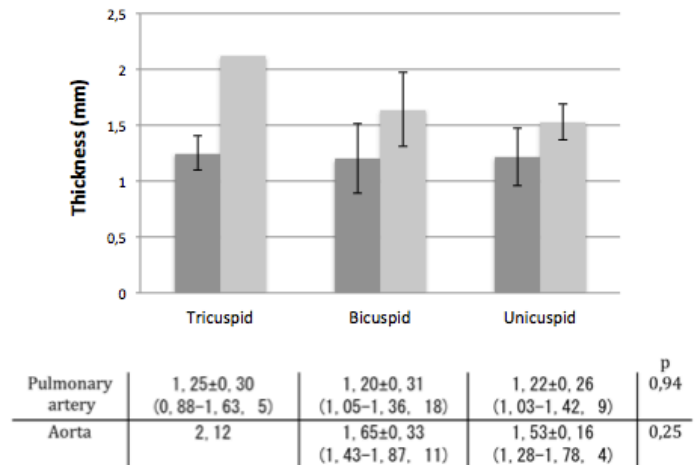


Figure 1. Comparison of biomechanical properties between aortic and pulmonary artery specimens

Figures in parentheses represent the 95% confidence interval and the number of patients. Data are presented as mean \pm standard deviation. P-values were calculated using a One-Way ANOVA.

Chapitre 9 : Discussion

Voies futures

Notre étude s'est intéressée principalement à l'aspect biomécanique de la relation entre la dilatation de l'autogreffe et le phénotype de la valve aortique. Toutefois, l'avancement des connaissances sur la pathologie anévrysmale de la dernière décennie a permis d'approfondir notre compréhension de celle-ci. Ces avancées ont changé notre perception de cette pathologie et ont permis le développement de nouvelles techniques d'investigation, notamment l'imagerie moléculaire, le génotypage et l'imagerie fonctionnelle.

Imagerie moléculaire

Ce type d'imagerie permet d'identifier in vivo les molécules impliquées dans la survenue de changements pathologiques chez des êtres vivants en temps réel. En 2007, Aikawa et al.⁸⁰ ont publié un modèle chez la souris démontrant l'activation protéolytique de macrophages au niveau de la valve aortique dans une population de souris ayant un déficit en Apolipoprotéine E. De plus, les valves infiltrées de ces macrophages ont démontré une dysfonction précoce à la résonance magnétique. Le même groupe a également démontré l'activation de macrophages au niveau de la paroi aortique de souris hypercholestérolémiques déficientes en Apolipoprotéine E dans un modèle établi d'athérosclérose. Cette technique pourrait potentiellement être

appliquée aux patients chez qui la procédure de Ross est considérée afin d'évaluer l'activité métabolique de la racine pulmonaire et d'identifier les meilleurs candidats. De plus, nous pourrions identifier les autogreffes les plus actives métaboliquement en post-opératoire afin d'instaurer un traitement ciblé intensifié (viser des cibles de pressions artérielles encore plus basses).

Génotypage

La découverte de nouveaux gènes associés à la maladie anévrysmale aortique permet d'identifier prospectivement de plus en plus de patients à haut risque de dilatation de l'autogreffe chez qui la procédure est probablement moins bénéfique à long terme.

En effet, la mutation au niveau de certains gènes particuliers explique un nombre grandissant de syndromes associés à la maladie aortique anévrysmale. Par exemple, une mutation au niveau du gène spécifique à la fibrilline 1 (FBN1) est responsable du syndrome de Marfan, une mutation du gène spécifique au collagène de type 3 (COL3A1) est responsable du syndrome de Ehlers-Danlos type IV, et plus récemment découvertes, les mutations des gènes du récepteur du *transforming growth factor β receptor 1 et 2* (TGFR1 et TGFR2), du *transforming growth factor β 2* (TGFB2) et du SMAD3 sont associées au syndrome de Loeys-Dietz⁸¹.

De plus, certaines formes familiales de maladie anévrysmale n'étant pas syndromiques sont maintenant identifiables depuis la découverte de leur origine génétique, notamment les gènes ACTA2 et MYH11.¹⁴ L'identification de ces gènes permet la prise en charge sur mesure des patients atteints malgré l'absence de caractéristiques autres.

Vue l'origine embryologique présumée commune de l'artère pulmonaire et de l'aorte, il est possible qu'une certaine proportion des patients ayant une valve aortique

bicuspide et une aortopathie présentent une susceptibilité accrue à la dilatation de l'autogreffe pulmonaire suite à la procédure de Ross. Par exemple, des mutations dans la région du NOTCH1 ont été retrouvées chez des patients atteints de bicuspidie aortique et d'anévrisme de l'aorte ascendante⁸². Le génotypage de ces patients pourrait permettre au chirurgien d'exécuter des manoeuvres additionnelles de stabilisation au niveau de la racine aortique, notamment une annuloplastie extra-aortique, la mise en place d'un anneau au niveau de la jonction sino-tubulaire ou alors l'inclusion de la racine pulmonaire au sein d'un tube de Dacron, tel que proposé par certains groupes.

Imagerie fonctionnelle

Le développement récent des études de mécanique structurelle et de dynamique des fluides en imagerie pourrait permettre d'identifier les caractéristiques menant à la dilatation de l'autogreffe. Ces techniques pourraient éventuellement démontrer quelle approche chirurgicale (racine complète, autogreffe dans un tube, autogreffe sous-coronaire) dans la procédure de Ross est associée à un stress moindre au niveau des feuillets de l'autogreffe et à un travail ventriculaire gauche moindre. L'identification pré-opératoire des racines pulmonaires ayant des caractéristiques de compliance ou de disposition de stress différentes pourrait guider notre décision d'utiliser celles-ci comme autogreffes.

Étude clinique randomisée

Depuis maintenant quelques années, suite à la mise sur le marché d'une nouvelle prothèse aortique mécanique à double clapet (On-X Prosthetic Heart Valve, On-X Life Technologies, Inc., Texas), les patients peuvent bénéficier d'un risque hémorragique plus faible grâce à un régime d'anticoagulation visant une cible moins

élevée que les recommandations habituelles de l' *American College of Cardiology/American Heart Association* ⁸³ suite à un remplacement valvulaire aortique mécanique (rapport normal international (RNI) visé entre 1.5 à 2.5 versus les recommandations de 2.0 à 3.0). Dans l'étude PROACT⁸⁴, malgré un suivi serré de l'anticoagulothérapie (RNI hebdomadaire), les patients suivant les recommandations classiques suite à un remplacement valvulaire aortique mécanique ont subi un saignement majeur à une fréquence de 3.2%/patient-année.

Cette même étude a d'ailleurs démontré que le taux d'évènements indésirables (saignements et évènements thrombo-emboliques) est associé de façon inverse au niveau de compliance de suivi de l'anticoagulothérapie. Puisque les patients ne suivent habituellement pas leur anticoagulothérapie de façon hebdomadaire, il est donc très probable que le taux réel d'évènements indésirables soit encore plus fréquent dans la population de jeunes patients suite à un remplacement valvulaire aortique mécanique. Ainsi, un patient ayant une espérance de vie de 30 ans qui subirait un remplacement valvulaire aortique mécanique serait à haut risque de subir un évènement hémorragique au cours de sa vie. Ce cas de figure n'est pas inhabituel puisque les sociétés savantes recommandent actuellement cette approche chez cette population de jeunes patients.

Une étude randomisée s'intéressant à un groupe contrôle (remplacement valvulaire mécanique) et un groupe test (Procédure de Ross) dans une population de jeunes adultes permettrait d'exclure les biais de sélection propres aux études rétrospectives et nous informerait sur l'effet à long terme du profil hémodynamique de l'autogreffe sur la régression ventriculaire et la survie. De plus, il y a fort à parier que le bénéfice à long terme d'éviter l'anticoagulothérapie serait significatif dans cette population active ayant une espérance de vie prolongée, comme en témoigne le taux élevé de saignement majeur annuel malgré un suivi optimal de l'anticoagulothérapie de l'étude PROACT ⁸⁴. Nous pourrions également comparer l'évolution des autogreffes provenant de patients avec différents phénotypes aortiques grâce à une inspection rigoureuse de la valve aortique lors de son excision, au moment de la

chirurgie. Ainsi, nous pourrions comparer de manière prospective, au niveau clinique, l'influence de la bicuspidie sur la dilation de l'autogreffe et la survenue de régurgitation aortique.

Chapitre 10 : Conclusion

Les jeunes patients atteints de maladie aortique nécessitant un remplacement valvulaire aortique représentent une population chez qui le choix de la meilleure alternative chirurgicale reste mitigé dans la communauté médicale. En effet, cette population active, avec une longue espérance de vie, a par le fait même un risque cumulé élevé de complications thrombotiques et hémorragiques suite à un remplacement valvulaire mécanique. De plus, chez la femme en âge de procréer, la prothèse mécanique semble être associée à un risque accru de malformations foetales associées au Coumadin, de complications cardiaques durant la grossesse, de complications obstétricales et de gestes thérapeutiques pré-conception pouvant mener à l'infertilité ⁸⁵.

Les alternatives biologiques sont pour leur part associées à la dégénérescence structurelle pouvant mener à la ré-intervention valvulaire à court terme. De larges études rétrospectives semblaient suggérer que le phénotype valvulaire aortique bicuspide était associé à la dilatation au niveau de l'autogreffe pulmonaire suite à une procédure de Ross, menant à la ré-intervention ^{4,78,86}.

Toutefois, comme le démontre notre étude, une forte proportion de ces jeunes patients ont une valve aortique ayant un phénotype bicuspide ou unicuspide. En effet, avec un âge moyen de 46 ± 14 ans, 84% des patients avaient une valve aortique bicuspide ou unicuspide. En excluant les cas d'endocardite, 93% des patients avaient une valve bicuspide ou unicuspide.

Dans ce mémoire, nous avons réalisé une comparaison des propriétés biomécaniques des autogreffes pulmonaires en fonction du phénotype valvulaire aortique. Nous n'avons pas réussi à démontrer de différence statistiquement significative en matière de compliance, de nombre de lamelles élastiques et de perte d'énergie. Somme toute, en vertu de l'équivalence au niveau des caractéristiques biomécaniques étudiées sur l'autogreffe pulmonaire, il demeure justifiable d'effectuer la procédure de Ross aux patients ayant une valve aortique bicuspide.

Bibliographie

1. Dagenais F, Cartier P, Voisine P, et al. Which biologic valve should we select for the 45- to 65-year-old age group requiring aortic valve replacement? *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2005;129(5):1041–9.
2. Pibarot P, Dumesnil JG, Briand M, Laforest I, Cartier P. Hemodynamic performance during maximum exercise in adult patients with the Ross operation and comparison with normal controls and patients with aortic bioprostheses. *Am J Cardiol* 2000;86(9):982–8.
3. El-Hamamsy I, Eryigit Z, Stevens L-M, et al. Long-term outcomes after autograft versus homograft/aortic root replacement in adults with aortic valve disease: a randomised controlled trial. *The Lancet* 2010;376(9740):524–31.
4. Elkins RC, Thompson DM, Lane MM, Elkins CC, Peyton MD. Ross operation: 16-year experience. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2008;136(3):623–5.
5. Zalkind D, Kim M, Salcedo EE. A Framework for the Systematic Characterization of the Aortic Valve Complex by Real-Time Three Dimensional Echocardiography: Implications for 2013;
6. Dagum P, Green GR, Nistal FJ, et al. Deformational dynamics of the aortic root: modes and physiologic determinants. *Circulation* 1999;100(19 Suppl):II54–62.
7. Lansac E, Lim HS, Shomura Y, et al. A four-dimensional study of the aortic root dynamics. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;22(4):497–503.
8. El-Hamamsy I, Chester AH, Yacoub MH. Cellular regulation of the structure and function of aortic valves. *Journal of Advanced Research* 2010;1(1):5–12.
9. Grande-Allen K, Cochran RP, Reinhall PG, Kunzelman KS. Re-creation of sinuses is important for sparing the aortic valve: A finite element study. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2000;119(4):753–63.
10. Grande KJ, Cochran RP, Reinhall PG, Kunzelman KS. Stress variations in the human aortic root and valve: the role of anatomic asymmetry. *Annals of Biomedical Engineering* 1998;26(4):534–45.
11. Davies JE, Parker KH, Francis DP, Hughes AD, Mayet J. What is the role of the aorta in directing coronary blood flow? *Heart* 2008;94(12):1545–7.
12. Anderson RH. The surgical anatomy of the aortic root. *Multimedia Manual of*

Cardio-Thoracic Surgery 2007;2007(102):mmcts.2006.002527.

13. Charitos EI, Sievers H-H. Anatomy of the aortic root: implications for valve-sparing surgery. *Ann Cardiothorac Surg* 2013;2(1):53–6.
14. El-Hamamsy I, Yacoub MH. Cellular and molecular mechanisms of thoracic aortic aneurysms. *Nature Reviews Cardiology* 2009;6(12):771–86.
15. Kadem L, Rieu R, Garcia D, Durand LG, Pibarot P. Vortex dynamics and aortic valve closure. *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering* 2005;8(S1):157–8.
16. Schmidtke C, Sievers H-H, Frydrychowicz A, et al. First clinical results with the new sinus prosthesis used for valve-sparing aortic root replacement. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013;43(3):585–90.
17. Leopold JA. Cellular mechanisms of aortic valve calcification. *Circ Cardiovasc Interv* 2012;5(4):605–14.
18. White CR, Frangos JA. The shear stress of it all: the cell membrane and mechanochemical transduction. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* 2007;362(1484):1459–67.
19. Simmons CA, Grant GR, Manduchi E, Davies PF. Spatial heterogeneity of endothelial phenotypes correlates with side-specific vulnerability to calcification in normal porcine aortic valves. *Circulation Research* 2005;96(7):792–9.
20. El-Hamamsy I, Balachandran K, Yacoub MH, et al. Endothelium-Dependent Regulation of the Mechanical Properties of Aortic Valve Cusps. *JAC* 2009;53(16):1448–55.
21. Balachandran K, Sucusky P, Yoganathan AP. Hemodynamics and mechanobiology of aortic valve inflammation and calcification. *Int J Inflam* 2011;2011:263870.
22. Yacoub MH, El-Hamamsy I. Valvular disease: The private life of tissue valves. *Nature Reviews Cardiology*. 2010;7(8):424–6.
23. Weiler M, Yap CH, Balachandran K, Padala M, Yoganathan AP. Regional analysis of dynamic deformation characteristics of native aortic valve leaflets. *J Biomech* 2011;44(8):1459–65.
24. Butcher JT. Transcriptional Profiles of Valvular and Vascular Endothelial Cells Reveal Phenotypic Differences: Influence of Shear Stress. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2006;26(1):69–77.
25. El-Hamamsy I, Yacoub MH, Chester AH. Neuronal regulation of aortic valve

- cusps. *Curr Vasc Pharmacol* 2009;7(1):40–6.
26. Cripe L, Andelfinger G, Martin LJ, Shooner K, Benson DW. Bicuspid aortic valve is heritable. *JAC* 2004;44(1):138–43.
 27. Fernandez MC, Duran AC, Real R, et al. Coronary artery anomalies and aortic valve morphology in the Syrian hamster. *Laboratory Animals* 2000;34(2):145–54.
 28. Fedak PWM, 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.
 29. Eisenberg LM, Markwald RR. Molecular regulation of atrioventricular valvuloseptal morphogenesis. *Circulation Research* 1995;77(1):1–6.
 30. 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.
 31. Siu SC, Silversides CK. Bicuspid aortic valve disease. *JAC* 2010;55(25):2789–800.
 32. Huntington K, Hunter AG, Chan KL. A prospective study to assess the frequency of familial clustering of congenital bicuspid aortic valve. *JAC* 1997;30(7):1809–12.
 33. Martin LJ, Ramachandran V, Cripe LH, et al. Evidence in favor of linkage to human chromosomal regions 18q, 5q and 13q for bicuspid aortic valve and associated cardiovascular malformations. *Hum Genet* 2007;121(2):275–84.
 34. Wagenseil JE, Mecham RP. Vascular Extracellular Matrix and Arterial Mechanics. *Physiological Reviews* 2009;89(3):957–89.
 35. Sievers H-H, Schmidtke C. A classification system for the bicuspid aortic valve from 304 surgical specimens. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2007;133(5):1226–33.
 36. Pachulski RT, Chan K-L. Progression of aortic valve dysfunction in 51 adult patients with congenital bicuspid aortic valve: assessment and follow up by Doppler echocardiography. *Heart* 1993;69(3):237–40.
 37. Nistri S, Sorbo MD, Marin M, Palisi M, Scognamiglio R, Thiene G. Aortic root dilatation in young men with normally functioning bicuspid aortic valves. *Heart* 1999;82(1):19–22.
 38. de Sa M, Moshkovitz Y, Butany J, David TE. Histologic abnormalities of the

ascending aorta and pulmonary trunk in patients with bicuspid aortic valve disease: clinical relevance to the ross procedure. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1999;118(4):588–94.

39. David TE, Omran A, Ivanov J, et al. Dilation of the pulmonary autograft after the Ross procedure. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2000;119(2):210–20.
40. Wolinsky H, Glagov S. A Lamellar Unit of Aortic Medial Structure and Function in Mammals. *Circulation Research* 1967;20(1):99–111.
41. Wolinsky H, Glagov S. Comparison of Abdominal and Thoracic Aortic Medial Structure in Mammals. *Circulation Research* 1969;25(6):677–86.
42. Wolinsky H. Comparison of Medial Growth of Human Thoracic and Abdominal Aortas. *Circulation Research* 1970;27(4):531–8.
43. Westerhof BE, Guelen I, Stok WJ, et al. Arterial pressure transfer characteristics: effects of travel time. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007;292(2):H800–7.
44. Shapiro SD, Endicott SK, Province MA, Pierce JA, Campbell EJ. Marked longevity of human lung parenchymal elastic fibers deduced from prevalence of D-aspartate and nuclear weapons-related radiocarbon. *J Clin Invest* 1991;87(5):1828–34.
45. Starcher BC. Elastin and the lung. *Thorax* 1986;41(8):577–85.
46. Bendeck MP, Keeley FW, Langille BL. Perinatal accumulation of arterial wall constituents: relation to hemodynamic changes at birth. *Am J Physiol* 1994;267(6 Pt 2):H2268–79.
47. Bendeck MP, Langille BL. Rapid accumulation of elastin and collagen in the aortas of sheep in the immediate perinatal period. *Circulation Research* 1991;69(4):1165–9.
48. Kelleher CM, McLean SE, Mecham RP. Vascular extracellular matrix and aortic development. *Current topics in developmental Biology* 2004;62:153–88.
49. Dingemans KP, Teeling P, Lagendijk JH, Becker AE. Extracellular matrix of the human aortic media: an ultrastructural histochemical and immunohistochemical study of the adult aortic media. *Anat Rec* 2000;258(1):1–14.
50. Pope FM, Martin GR, Lichtenstein JR, et al. Patients with Ehlers-Danlos syndrome type IV lack type III collagen. *Proc Natl Acad Sci USA* 1975;72(4):1314–6.

51. Liu X, Wu H, Byrne M, Krane S, Jaenisch R. Type III collagen is crucial for collagen I fibrillogenesis and for normal cardiovascular development. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94(5):1852–6.
52. Carta L, Pereira L, Arteaga-Solis E, et al. Fibrillins 1 and 2 Perform Partially Overlapping Functions during Aortic Development. *Journal of Biological Chemistry* 2006;281(12):8016–23.
53. Handford PA, Downing AK, Reinhardt DP, Sakai LY. Fibrillin: from domain structure to supramolecular assembly. *Matrix Biol* 2000;19(6):457–70.
54. Broekelmann T. Cell-type Specific Recognition of RGD- and Non-RGD-containing Cell Binding Domains in Fibrillin-1. *Journal of Biological Chemistry* 1996;271(9):4916–22.
55. Pfaff M, Reinhardt DP, Sakai LY, Timpl R. Cell adhesion and integrin binding to recombinant human fibrillin-1. *FEBS Lett* 1996;384(3):247–50.
56. Bax DV. Cell Adhesion to Fibrillin-1 Molecules and Microfibrils Is Mediated by $\alpha 5 \beta 1$ and $\alpha v \beta 3$ Integrins. *Journal of Biological Chemistry* 2003;278(36):34605–16.
57. Cain SA, Baldock C, Gallagher J, et al. Fibrillin-1 interactions with heparin. Implications for microfibril and elastic fiber assembly. *J Biol Chem* 2005;280(34):30526–37.
58. Tiedemann K, Bätge B, Müller PK, Reinhardt DP. Interactions of fibrillin-1 with heparin/heparan sulfate, implications for microfibrillar assembly. *J Biol Chem* 2001;276(38):36035–42.
59. Bunton TE, Biery NJ, Myers L, Gayraud B, Ramirez F, Dietz HC. Phenotypic alteration of vascular smooth muscle cells precedes elastolysis in a mouse model of Marfan syndrome. *Circulation Research* 2001;88(1):37–43.
60. Marque V, Kieffer P, Gayraud B, Lartaud-Idjouadiene I, Ramirez F, Atkinson J. Aortic wall mechanics and composition in a transgenic mouse model of Marfan syndrome. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2001;21(7):1184–9.
61. Timpl R, Sasaki T, Kostka G, Chu M-L. Fibulins: a versatile family of extracellular matrix proteins. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2003;4(6):479–89.
62. Nakamura T, Lozano PR, Ikeda Y, et al. Fibulin-5/DANCE is essential for elastogenesis in vivo. *Nature* 2002;415(6868):171–5.
63. Hanada K, Vermeij M, Garinis GA, et al. Perturbations of Vascular Homeostasis and Aortic Valve Abnormalities in Fibulin-4 Deficient Mice. *Circulation Research*

2007;100(5):738–46.

64. McLaughlin PJ, Chen Q, Horiguchi M, et al. Targeted Disruption of Fibulin-4 Abolishes Elastogenesis and Causes Perinatal Lethality in Mice. *Molecular and Cellular Biology* 2006;26(5):1700–9.
65. Greenwald SE, Moore JE, Rachev A, Kane TPC, Meister JJ. Experimental Investigation of the Distribution of Residual Strains in the Artery Wall. *J Biomech Eng* 1997;119(4):438.
66. Dobrin PB. Mechanical properties of arteries. *Physiological Reviews* 1978;58(2):397–460.
67. Roach MR, Burton AC. The reason for the shape of the distensibility curves of arteries. *Can J Biochem Physiol* 1957;35(8):681–90.
68. Wolinsky H, Glagov S. Structural basis for the static mechanical properties of the aortic media. *Circulation Research* 1964;
69. Shadwick RE. Mechanical design in arteries. *J Exp Biol* 1999;202(Pt 23):3305–13.
70. Berry CL, Greenwald SE. Effects of hypertension on the static mechanical properties and chemical composition of the rat aorta. *Cardiovascular Research* 1976;10(4):437–51.
71. Sherebrin MH, Hegney JE, Roach MR. Effects of age on the anisotropy of the descending human thoracic aorta determined by uniaxial tensile testing and digestion by NaOH under load. *Can J Physiol Pharmacol* 1989;67(8):871–8.
72. Strandness DE, Sumner DS. *Hemodynamics for surgeons*. Grune & Stratton; 1975.
73. Murtada S-I, Holzapfel GA. Investigating the role of smooth muscle cells in large elastic arteries: A. *Journal of Theoretical Biology* 2014;:1–10.
74. Andreas M, Seebacher G, Reida E, et al. A single-center experience with the ross procedure over 20 years. *The Annals of Thoracic Surgery* 2014;97(1):182–8.
75. Wilson WM, Grigg LE, Gorelik A, Skillington P. Long Term Follow-Up After Aortic Valve Replacement (Ross Procedure): Echocardiographic Determinants of Ventricular Recovery. *Heart Lung Circ* 2013;
76. David TE, David C, Woo A, Manlhiot C. The Ross procedure: outcomes at 20 years. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;147(1):85–93.

77. Sievers H-H, Stierle U, Charitos EI, et al. Fourteen years' experience with 501 subcoronary Ross procedures: surgical details and results. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2010;140(4):816–22–822.e1–5.
78. David TE. Ross procedure at the crossroads. *Circulation* 2009;119(2):207–9.
79. Chung J, Lachapelle K, Wener E, et al. Energy loss, a novel biomechanical parameter, correlates with aortic aneurysm size and histopathologic findings. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2014;148(3):1082–8–discussion1088–9.
80. Aikawa E, Nahrendorf M, Sosnovik D, et al. Multimodality Molecular Imaging Identifies Proteolytic and Osteogenic Activities in Early Aortic Valve Disease. *Circulation* 2007;115(3):377–86.
81. MacCarrick G, Black JH, Bowdin S, et al. Loeys-Dietz syndrome: a primer for diagnosis and management. *Genet Med* 2014;16(8):576–87.
82. McKellar SH, Tester DJ, Yagubyan M, Majumdar R, Ackerman MJ, Sundt TM. Novel NOTCH1 mutations in patients with bicuspid aortic valve disease and thoracic aortic aneurysms. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2007;134(2):290–6.
83. 2006 WRITING COMMITTEE MEMBERS, Bonow RO, Carabello BA, et al. 2008 Focused Update Incorporated Into the ACC/AHA 2006 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): Endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2008;118(15):e523–e661.
84. Puskas J, Gerdisch M, Nichols D, et al. Reduced anticoagulation after mechanical aortic valve replacement: interim results from the prospective randomized on-X valve anticoagulation clinical trial randomized Food and Drug Administration investigational device exemption trial. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2014;147(4):1202–1210–discussion1210–1.
85. Bouhout I, Poirier N, Mazine A, et al. Cardiac, obstetric, and fetal outcomes during pregnancy after biological or mechanical aortic valve replacement. *CJCA* 2014;30(7):801–7.
86. David TE. Reoperations after the Ross procedure. *Circulation* 2010;122(12):1139–40.