

Université de Montréal

Le remplacement valvulaire aortique chez le jeune adulte.

par

Bouhout Ismail

Département de chirurgie, Institut de cardiologie de Montréal.

Faculté de médecine

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de en Maîtrise ès science (Msc).
option science clinique

Juillet, 2014

© Bouhout, 2014

Université de Montréal
Faculté des études supérieures et postdoctorales

Ce mémoire intitulé :

Le remplacement valvulaire aortique chez le jeune adulte.

Présenté par :

Bouhout Ismail.

A été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

François Pierre Mongeon, président-rapporteur.

Ismail El-Hamamsy, directeur de recherche.

Hugues Jeanmart, membre du jury.

Résumé

Chez le jeune adulte, le substitut valvulaire aortique idéal demeure inconnu. La prothèse mécanique est durable. Cependant, elle requiert une anticoagulation à vie. De récentes études ont démontré un excès de mortalité à long terme chez les patients après un remplacement valvulaire aortique (RVA) mécanique. D'autres part, plusieurs patientes sont en âge de procréer lorsqu'une chirurgie est indiquée. La grossesse chez les patientes porteuses de RVA mécanique est à risque d'évènements thromboemboliques. Dans ce contexte, ces derniers sont mieux prévenus par la warfarine comparativement à l'héparine chez les patientes enceintes porteuses de prothèses mécaniques. Cependant, la warfarine est associée à des malformations fœtales. Les prothèses biologiques évitent l'anticoagulation. Par contre, la dégénérescence structurelle de la prothèse est plus rapide chez les patients jeunes, ce qui les expose à un haut risque de réintervention. L'objectif de ce mémoire est d'étudier les issues à long terme suivant un RVA chez le jeune adulte. Deux études ont été réalisées dans le cadre de ce travail. La première avait pour objectif de déterminer la survie et les complications à long terme dans une population de jeunes adultes ayant subi un RVA mécanique isolé. La survie de ce groupe de patient est inférieure à celle de la population générale québécoise appariée pour l'âge et le sexe. De plus, il existe un risque faible, mais constant à long terme de dysfonction de la prothèse et de réopération dans cette population. La deuxième étude a pour objectif de déterminer les complications cardiaques, maternelles et fœtales durant la grossesse chez des patientes porteuses de RVA mécanique ou biologique. Les résultats obtenus démontrent que la grossesse chez ces patientes est associée à un risque de complications maternelles et cardiaques significatives, et ce surtout chez les patientes porteuses d'une prothèse mécanique.

Mots-clés : Chirurgie cardiaque; valve aortique; remplacement valvulaire aortique; prothèse mécanique; jeune adulte.

Abstract

In young adults, the ideal aortic valve substitute remains unknown. Mechanical prostheses are durable. However, their use requires lifelong anticoagulation. Recent reports suggest an excess in long-term mortality in patients following mechanical aortic valve replacement (AVR). Furthermore, many patients are of childbearing age when the surgery is indicated. Pregnancy in patients with mechanical prostheses is associated with an increased thromboembolic event. Those are better prevented by warfarin comparatively to heparin. However, warfarin is associated with fetal malformations. Bioprostheses avoid anticoagulation. Nevertheless, young adults experience a more rapid prosthetic valve deterioration, which exposes young patients to a significantly higher risk of early reoperation. The aim of this thesis is to assess long term outcomes following AVR in young adults. For this project, two different studies were completed. The first study examines the long-term survival and complications following isolated AVR in young adults. Long-term survival was lower than what was expected in a sex- and gender-matched Quebec general population. There was a low but constant occurrence of valve dysfunction and reintervention after AVR in this population. The goal of the second study was to assess cardiac, maternal and fetal complications during and after pregnancy in women with mechanical or biological AVR. Based on our results, we concluded that pregnancies in those women carried a significant risk of cardiac and maternal adverse outcomes, particularly with mechanical prostheses.

Keywords: Cardiac surgery; aortic valve; aortic valve replacement; mechanical prosthesis; young adult.

Table des matières

Table des matières.....	iii
Liste des tableaux.....	v
Liste des figures.....	vi
Abréviations.....	viii
Remerciements.....	ix
Introduction.....	1
Chapitre 1 : Aspect anatomo-pathologique de la valve aortique.....	2
1.1 Embryologie, anatomie et histologie de la valve aortique.....	4
1.2 Fonction de la valve aortique.....	7
1.3 La sténose aortique.....	10
1.4 La régurgitation aortique.....	17
Chapitre 2 : Le remplacement valvulaire aortique chez le jeune adulte.....	22
2.1 Profil hémodynamique des prothèses aortiques et le « mismatch » patient-prothèse..	24
2.2 La prothèse mécanique.....	25
2.2.1 Historique et indication.....	25
2.2.1.1 Anticoagulation, risque hémorragique et risque d'évènements thromboemboliques.....	27
2.2.1.1 Endocardite.....	29
2.2.1.2 Fuites périprothétiques.....	29
2.2.1.3 « Une prothèse à vie » dans quelle mesure ?.....	29
2.2 La bioprothèse.....	30
2.2.1 Historique et indication.....	30
2.2.2 Détérioration structurelle et réopération.....	32
2.2.3 Accident thrombo-embolique.....	32
2.2.4 Qualité de vie.....	33
2.3 Homogreffe aortique.....	33
2.4 Autogreffe pulmonaire (procédure de Ross).....	34
2.5 Problématique chez le jeune adulte et objectif de ce mémoire.....	36
Chapitre 3 : La grossesse chez la patiente porteuse d'une prothèse valvulaire aortique.....	42

3.1	Changements hémodynamiques durant la grossesse et hypercoagulabilité.....	44
3.2	Prothèse mécanique : anticoagulation durant la grossesse et évènements thromboemboliques.....	44
3.2.1	La warfarine.....	44
3.2.2	Héparine non fractionnée (HNF) et héparine de bas poids moléculaire (HBPM)	45
3.2.3	Régime d'anticoagulation et recommandations.....	46
3.3	Bioprothèses et détérioration de la prothèse.....	47
3.4	Objectifs de ce mémoire.....	47
Chapitre 4	Article #1.....	50
	Long-Term Outcomes Following Elective Isolated Mechanical Aortic Valve Replacement in Young Adults.....	50
Chapitre 5	Article #2.....	76
	Cardiac, Obstetrical and Fetal Outcomes During Pregnancy After Biological or Mechanical Aortic Valve Replacement.....	76
Chapitre 6	: Discussion 1 ^{ère} partie : RVA mécanique isolé et électif chez le jeune adulte.....	96
6.1	Survie à long terme.....	98
6.2	Fuite péri-valvulaire et risque de réopération des prothèses mécaniques.....	102
6.3	Complications thromboemboliques et hémorragiques.....	103
Chapitre 7	: Discussion 2 ^{ème} partie : La grossesse chez les patientes porteuses de RVA.....	106
7.1.	Évènements cardiovasculaires durant la grossesse.....	108
7.2.	Évènements obstétricaux.....	111
7.3.	Évènements fœtaux.....	112
7.4.	Saignement utérin anormal.....	113
Chapitre 8	: Conclusion.....	114

Liste des tableaux

Tableau I: Degré de sténose aortique selon les données échocardiographiques.....	15
Tableau II: Avantages et inconvénients des différents substituts valvulaires aortiques chez le jeune adulte. AC : anticoagulation TE : thromboembolies.....	40
Table III : Demographic characteristics and early complications of 450 young adults who underwent isolated mechanical aortic replacement.	64
Table IV : Late causes of death and valve-related complications.	65
Table V Perioperative characteristics of female patients who became pregnant after AVR (n=14).....	92
Table VI Obstetrical and foetal outcomes of completed and aborted pregnancies in women with mechanical aortic valve substitutes.....	93
Table VII Maternal and foetal outcomes of completed pregnancies in women with heterograft and homograft.....	94

Liste des figures

Figure 1: Racine aortique ouverte avec expositions des feuillets de la valve aortique.....	5
Figure 2: Base des ventricules exposée par l’ablation des oreillettes.....	6
Figure 3: Variation des pressions dans le ventricule gauche, l’oreillette gauche et l’aorte durant le cycle cardiaque normal.	8
Figure 4: Formule de Gorlin.	8
Figure 5: Forces appliquées sur la valve aortique durant le cycle cardiaque.....	9
Figure 6: Étiologie de sténose aortique selon le groupe d’âge.	11
Figure 7: Variation des pressions dans le ventricule gauche, l’oreillette gauche et l’aorte durant le cycle cardiaque en présence d’une sténose aortique.....	12
Figure 8: Histoire naturelle de la sténose aortique.....	14
Figure 9: Indication chirurgicale de la sténose aortique.	16
Figure 10: Variation des pressions dans le ventricule gauche, l’oreillette gauche et l’aorte durant le cycle cardiaque en présence d’une régurgitation aortique.....	19
Figure 11: Indication chirurgicale de la régurgitation aortique chronique.	20
Figure 12: Aire valvulaire efficace.	25
Figure 13: 1 Prothèse à bille, Star Edwards. 2 Prothèse à mono-disque basculant, Björk-Shiley 3. Prothèse à doubles ailettes, St Jude medical.	27
Figure 14: 1 Bioprothèse porcine, Carpentier Edwards. 2. Bioprothèse sans monture rigide, Medtronic Freestyle.	31
Figure 15: Homogreffe aortique.	34
Figure 16: Procédure de Ross (autogreffe pulmonaire).....	36
Figure 17 : Survival in young adults undergoing isolated mechanical compared to sex and age matched Quebec population.....	67
Figure 18: Actuarial freedom from prosthesis dysfunction after mechanical isolated AVR in young adults.....	68
Figure 19: Survival free from prosthesis dysfunction after mechanical isolated AVR in young adults.....	69
Figure 20 : Actuarial freedom from valve reintervention after mechanical isolated AVR in young adults.....	70

Figure 21 : Survival free from valve reintervention after mechanical isolated AVR in young adults.....	71
Figure 22: Actuarial freedom from valve thrombo-embolic events after mechanical isolated AVR in young adults.	72
Figure 23: Actuarial freedom from valve-related significant haemorrhagic events after mechanical isolated AVR in young adults.....	73
Figure 24 : Survival free from major adverse prosthetic events after mechanical isolated AVR in young adults.....	74
Figure 25 Flow chart of study population.....	91

Abréviations

ACC/AHA : American College of Cardiology/ American Heart Association

AVA: Aire valvulaire aortique

AVE : Aire valvulaire effective.

AVR: Aortic valve replacement.

BPs: Bioprotheses.

C/S: Caesarean section.

CD: Coronarien droit.

CG: Coronarien gauche.

ECG: électrocardiogramme.

GPT : Gradient de pression transvalvulaire.

HBPM : Héparine de bas poids moléculaire.

HNF : Héparine non fractionnée.

INR: International normalized ratio.

LMWH: Low molecular weight heparin.

MAPE: Major adverse prosthetic events.

MHI: Montreal Heart Institut.

MPs: Mechanical prostheses.

NC: Non coronarien.

NYHA: New-York Heart Association.

RVA: Remplacement valvulaire aortique

UFH: Unfractionated heparin.

V: Vaginal.

VG: Ventricule gauche

Remerciements

Merci au Dr El-Hamamsy de m'avoir fait confiance pour ce projet ainsi que de sa présence continuelle comme professeur et mentor durant tout ce travail de maîtrise. Merci au Dr Stevens pour son aide précieuse durant l'analyse des données de ce projet.

Je tiens à remercier mes parents pour leur support durant cette période de rédaction.

Introduction

Chaque année, 13 000 chirurgies valvulaires aortiques ont lieu au Canada. Le remplacement valvulaire aortique (RVA) a permis une amélioration substantielle de l'histoire naturelle de la maladie aortique. Il représente la thérapie de choix pour cette pathologie. La première prothèse valvulaire aortique a été implantée au niveau de l'aorte descendante en octobre 1952 chez un patient souffrant de régurgitation aortique sévère (1). Depuis, le développement des prothèses mécaniques et biologiques a permis de mettre à la disposition du chirurgien cardiaque un large éventail d'alternatives pour remplacer une valve aortique dysfonctionnelle.

Le jeune adulte (< 65 ans) avec maladie valvulaire aortique et indication chirurgicale constitue un enjeu majeur en chirurgie cardiaque. En effet, ce sous-groupe de patients, avec une longue espérance de vie attendue, est plus à risque de complications au long terme reliées aux prothèses, principalement sous forme de dysfonction de prothèse, de réintervention, d'évènements thromboemboliques et/ou hémorragiques. En 1976, Roberts (2) décrit les 6 caractéristiques d'un substitut valvulaire aortique soit une prothèse (1) non obstructive et compétente (2) non thrombogénique (3) qui ne se dégenère pas avec le temps (4) qui n'altère pas les éléments figurés du sang (5) dont l'implantation chirurgicale ne pose pas de problématique majeure et (6) qui est bien toléré par le patient. La prothèse mécanique a traditionnellement constitué le substitut aortique de choix chez cette population à cause de sa durabilité. Cependant, elle expose le patient aux risques et inconvénients d'une anticoagulation à vie. Les bioprothèses évitent cette anticoagulation, mais sont associées à une détérioration structurelle au long terme qui est accélérée chez le jeune patient. Dans les années 1960, certains chirurgiens se sont tournés vers des techniques chirurgicales plus complexes afin d'améliorer le bénéfice des RVA biologiques : l'homogreffe aortique (3) et l'autogreffe pulmonaire (procédure de Ross) (4).

Cependant, chez le jeune adulte, le RVA qui combine l'ensemble des caractéristiques d'un substitut aortique idéal demeure à l'heure actuelle inconnu. Ainsi, chez cette population, le choix d'une prothèse valvulaire aortique est un dilemme et contraste souvent la durabilité de la prothèse avec le risque de morbidités/mortalités associées à l'anticoagulation.

Chapitre 1 : Aspect anatomo-pathologique de la valve aortique

Dans ce chapitre, nous allons d'abord introduire la structure et le fonctionnement de la valve aortique native. Par la suite, nous discuterons des modifications pathologiques de la valve aortique qui mènent au RVA et ainsi que des indications opératoires.

1.1 Embryologie, anatomie et histologie de la valve aortique.

Dès le 21^e jour de la vie embryonnaire, le cœur primitif est un tube composé de trois zones de dilatation successives : le bulbe (les futurs troncs artériels), le ventricule primitif et l'atrium primitif (5). Vers la cinquième semaine, des bourrelets formés sur la surface de la paroi du bulbe se fusionnent en spirale pour former une cloison qui sépare l'aorte et l'artère pulmonaire (6). Ces bourrelets sont à l'origine de la formation de la valve aortique; trois coussinets endocardiques, se situant dans la chambre de chasse du ventricule primitif, formeront les futurs feuillets (7). À la neuvième semaine de la vie embryonnaire, la valve aortique est formée.

La valve aortique se situe entre la chambre de chasse du ventricule gauche et la racine aortique. Elle permet un flot laminaire non obstructif durant la systole, tout en empêchant le sang de couler à rebours dans le ventricule gauche (VG) lors de la phase diastolique du cycle cardiaque. Son diamètre moyen est de 20 à 25 millimètres. Cette valve est formée de trois feuillets semi-lunaires:

- le coronarien droit (CD) ou valvule antérieure.
- le coronarien gauche (CG) ou valvule postérieure gauche.
- le non coronarien (NC) ou valvule postérieure droite.

À mi-chemin du bord libre de chaque feuillet, on retrouve un nodule fibreux triangulaire appelé nodule d'Arantius (Figure 1) (8). De chaque côté de ce nodule, sur la zone de coaptation des feuillets, se prolonge une zone plus épaisse appelée la lunule. Elle permet une coaptation parfaite des feuillets. Ces derniers sont de forme semi-lunaire et leur concavité est orientée vers le flux sanguin (vers l'aorte) (5). Chaque feuillet s'attache à un anneau fibromusculaire en forme de couronne: l'anneau aortique. Le site d'insertion des lunules de deux feuillets à cet anneau en regard de la jonction sinotubulaire forme une commissure (9,10) (Figure 1). Les commissures sont des structures fibreuses qui suspendent les feuillets dans l'orifice aortique. Il y a 3 commissures (Figure 2) :

- La commissure entre le feuillet CD et CG en antérieur.

- La commissure entre le feuillet CD et NC en antérieur droit.
- La commissure entre le feuillet CG et NC en postérieur droit.

Au niveau de l'étage supra valvulaire, la racine aortique présente trois renflements aussi appelés sinus de Valsalva. Les artères coronaires gauche et droite originent respectivement des sinus en relation avec le feuillet coronarien gauche et droit. L'étage sous-valvulaire est constitué de 3 espaces sous-commissuraux triangulaires. C'est au niveau du triangle entre les sinus NC et CD que se retrouve le faisceau de His, structure importante dans la conduction électrique auriculo-ventriculaire (10).

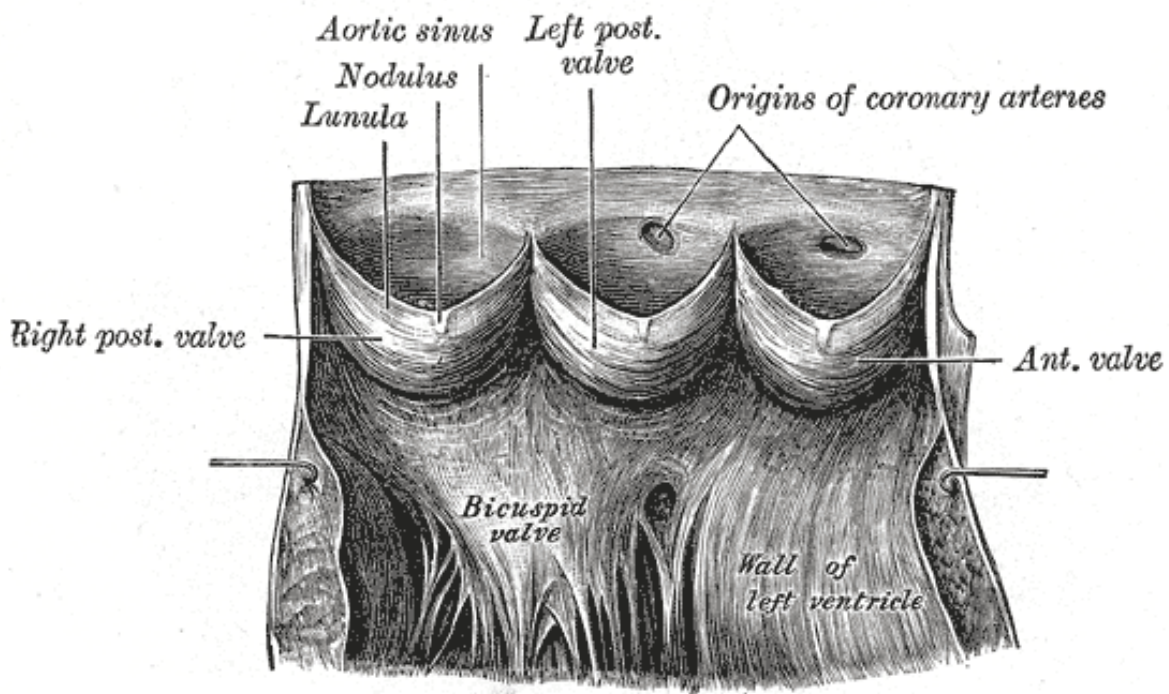


Figure 1: Racine aortique ouverte avec expositions des feuillets de la valve aortique.

Figure libre de droit reproduite à partir de : Henry Gray, "The Heart," in *Anatomy of the Human Body*, Twentieth., L. & FEBIGER, Ed. Philadelphia: Philadelphia, 1918.

D'autre part, la valve aortique a une place centrale dans l'anatomie du cœur. Elle entretient des rapports anatomiques avec les quatre chambres cardiaques et ses feuillets sont attachés au squelette du cœur. Ce dernier est une charpente fibreuse autour des orifices valvulaires qui permet une attache solide au myocarde et aux tissus valvulaires. Le trigone fibreux droit est une structure triangulaire avec 3 angles : (1) un angle postérieur entre l'anneau mitral et tricuspide (2) un angle antérieur droit qui unit l'anneau aortique et l'anneau de la valve

tricuspide et (3) un angle antérieur gauche qui unit l'anneau mitral et aortique. Le trigone droit se continue par le trigone fibreux gauche (11) entre la commissure qui unit les feuillets aortiques coronariens gauche et non coronarien, et le feuillet antérieur mitral, définissant la continuité mitro-aortique (5).

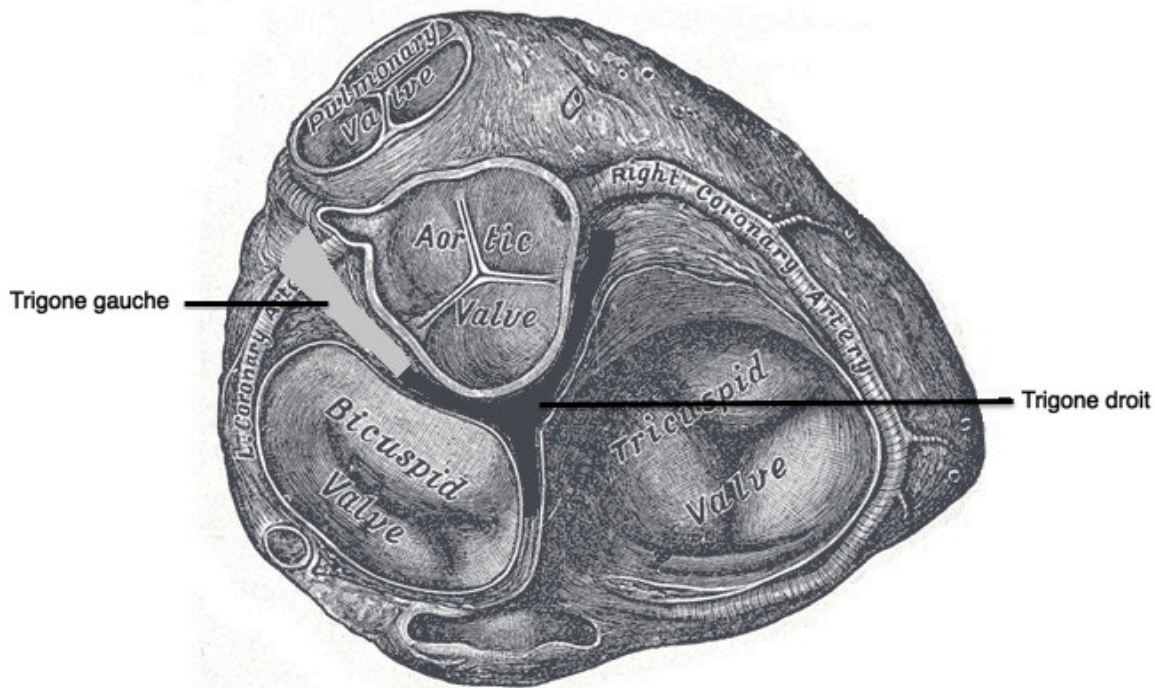


Figure 2: Base des ventricules exposée par l'ablation des oreillettes.

Figure libre de droit reproduite et modifiée à partir de : Henry Gray, "The Heart," in *Anatomy of the Human Body*, Twentieth., L. & FEBIGER, Ed. Philadelphia: Philadelphia, 1918.

La bicuspidie aortique constitue la malformation congénitale cardiaque la plus fréquente avec une prévalence de 1 à 2 % de la population (12). Rarement, la fusion de deux commissures peut résulter en une unicuspidie aortique. Dans les deux cas (unicuspidie ou bicuspidie), ces valves sont associées à un risque plus élevé de dysfonction et de chirurgie précoce (habituellement entre 30-60 ans) (12).

D'un point de vue histologique, les feuillets de la valve aortique sont composés de trois couches distinctes (13):

- la lamina fibrosa sur le versant aortique principalement formée de larges fibres de collagène.
- la lamina spongiosa composée de glycosaminoglycan et d'eau
- la lamina ventricularis sur le versant ventriculaire où prédomine l'élastine

Les cellules interstitielles sont responsables de la synthèse et du maintien de cette matrice extracellulaire (14). Des cellules endothéliales bordent les deux surfaces des feuillets aortiques et jouent un rôle prépondérant dans (15):

- l'activité anti-thrombotique
- l'apport nutritionnel
- la transmission de signaux biochimique et mécanique

Les feuillets sont attachés aux sinus par un maillage de collagène dense principalement retrouvé au niveau des commissures et qui permet, pendant la diastole, de transmettre à la paroi aortique le stress qu'exerce la colonne sanguine sur la valve aortique. De plus, on retrouve au niveau de l'anneau aortique de l'élastine et des structures neuronales afférentes et efférentes (10). Ces dernières jouent un rôle dans la synthèse, la contraction et la réparation de la valve (16). Ainsi, la combinaison de tissus rigide et élastique permet à la valve aortique de supporter les forces de compression et d'étirement ainsi que les contraintes de cisaillement auxquelles elle doit faire face durant le cycle cardiaque, tout en maintenant l'élasticité nécessaire à sa fonction.

1.2 Fonction de la valve aortique.

La fonction principale de la valve aortique est d'éviter un flux sanguin à rebours dans l'aorte et le VG durant la diastole cardiaque.

Pendant la contraction du myocarde, la pression augmente dans le ventricule gauche (VG). Lorsque la pression générée par ce dernier est supérieure à celle dans l'aorte, les feuillets de la valve aortique se replient sur les sinus de Valsalva, ouvrant par le fait même l'orifice aortique (17). Durant la systole cardiaque, le gradient de pression transvalvulaire (entre l'aorte et le VG) est faible ($<7\text{mmHg}$) (Figure 3). Ce gradient dépend du débit (formule de Gorlin (18), Figure 4) et de la vélocité de la colonne sanguine à travers la valve, selon la formule de Bernoulli (19). La vélocité normale de la colonne sanguine varie entre 1 et 1.5 m/s, créant d'importantes

forces de cisaillements laminaires sur le bord ventriculaire des feuillets aortiques(14). De plus, la pression générée par le VG crée un courant à rebours dans les sinus de Valsalva responsable d'une force de cisaillement oscillatoire sur le bord aortique des feuillets (Figure 5).

En fin de systole, la pression dans l'aorte devient supérieure à celle du VG avec un gradient moyen de 80 à 90 mmhg (14). Ainsi, la pression appliquée sur les feuillets les met sous tension et ferme l'orifice aortique (Figure 5).

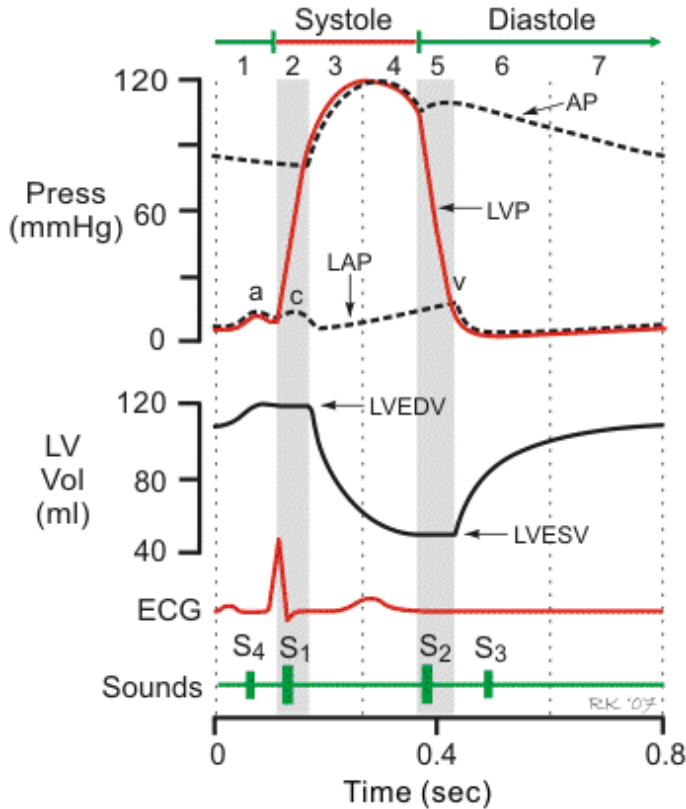


Figure 3: Variation des pressions dans le ventricule gauche, l'oreillette gauche et l'aorte durant le cycle cardiaque normal.

Figure reproduite avec la permission de Richard E. Klabunde à partir de : Richard E. Klabunde, "Cardiovascular Physiology Concepts," 2012. [Online]. Available: <http://www.cvphysiology.com/>)

$$A = \frac{F}{C\sqrt{2gh}} \Leftrightarrow h = \frac{F^2}{2C^2A^2g}$$

Figure 4: Formule de Gorlin (18). A : Aire valvulaire aortique, F : débit transvalvulaire, C : constante, g : constante de gravité, h gradient transvalvulaire.

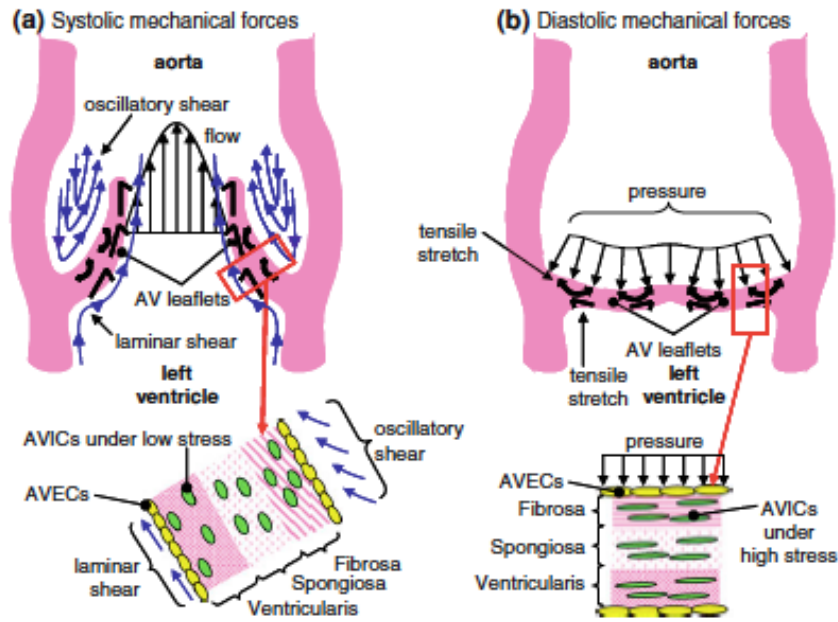


Figure 5: Forces appliquées sur la valve aortique durant le cycle cardiaque. (a) en systole (b) en diastole.

Figure reproduit avec l'accord de Springer à partir de : S. Arjunon, S. Rathan, H. Jo, and A. P. Yoganathan, "Aortic valve: mechanical environment and mechanobiology," *Ann. Biomed. Eng.*, vol. 41, no. 7, pp. 1331–46, Jul. 2013.

La racine aortique joue un rôle important dans l'ouverture et la fermeture de la valve aortique durant le cycle cardiaque. Son expansion systolique permet l'ouverture physiologique des feuillets de la valve aortique avec un minimum de stress sur ceux-ci (20). De plus, pendant la diastole, les sinus de Valsalva exercent un rappel élastique sur les feuillets aortiques permettant un amortissement de la fermeture des feuillets. Des études récentes ont démontré le rôle actif des composantes cellulaires de la racine aortique dans l'anticipation des changements hémodynamiques durant le cycle cardiaque. Ainsi, la racine aortique adopte une structure cylindrique permettant le passage d'un flot laminaire à travers la valve aortique (21,22). Ces changements de conformation spatiale de la racine aortique précèdent l'éjection systolique. Cela suggère une activité intrinsèque des différents composants cellulaires et microcellulaires de la valve aortique. Cette dernière est composée de cellules musculaires lisses et de myofibroblastes dotés d'une capacité contractile qui pourraient jouer un rôle dans l'ouverture et la fermeture de la valve durant le cycle cardiaque (23). Ceci explique l'hémodynamie parfaite au travers d'une valve tricuspide native et la durabilité de ces valves malgré plus de 100.000 battements cardiaques par jour. La perte des caractéristiques fonctionnelles d'une valve aortique vivante avec

un RVA prosthétique peut donc se traduire par des résultats cliniques sous optimaux à long terme, comme il sera discuté dans ce mémoire.

1.3 La sténose aortique.

La sténose aortique représente un quart de toutes les maladies valvulaires chroniques (24). Trois patients sur 4 avec maladie valvulaire aortique ont une sténose aortique (25). Elle est retrouvée dans 1 à 3 % des personnes âgées de 65 à 75 ans, de 2 à 4 % des individus âgés de 75 à 85 ans et 4 % des plus de 85 ans (26). Elle est plus souvent symptomatique chez les hommes que les femmes (ratio 4 :1).

Les trois principales causes de sténose aortique sont :

- la calcification d'une valve bicuspide
- la calcification dégénérative d'une valve tricuspide
- la calcification post-inflammatoire (principalement la maladie rhumatismale)

L'étiologie varie selon l'âge. Ainsi, la bicuspédie aortique est la principale cause de la sténose aortique chez l'adulte de moins de 70 ans dans 50% des cas (27). La sténose aortique dégénérative est aujourd'hui la première étiologie retrouvée chez l'adulte. Elle est associée aux mêmes facteurs de risque que la maladie coronarienne, surtout le diabète et l'hypercholestérolémie (28). La calcification de la valve aortique post-inflammatoire, autrefois une cause fréquente de maladie de la valve aortique, est aujourd'hui de moindre importance avec la diminution de l'incidence du rhumatisme articulaire aigu dans les pays développés. Les autres causes de calcification post-inflammatoire restent rares. Les fréquences des causes de sténose aortique selon l'âge sont présentées dans la figure 6.

La sténose aortique est une maladie de la valve aortique qui a pour conséquence un rétrécissement de son orifice. Ainsi, la diminution de la surface valvulaire aortique entraîne une augmentation de la post-charge, soit la force que doit générer le myocarde pour éjecter le sang à travers la valve aortique dans la circulation systémique. Il en découle une diminution du volume d'éjection systolique et donc une pression moins élevée dans l'aorte que dans le VG. Ceci crée le gradient de pression caractéristique de la sténose aortique (Figure 7).

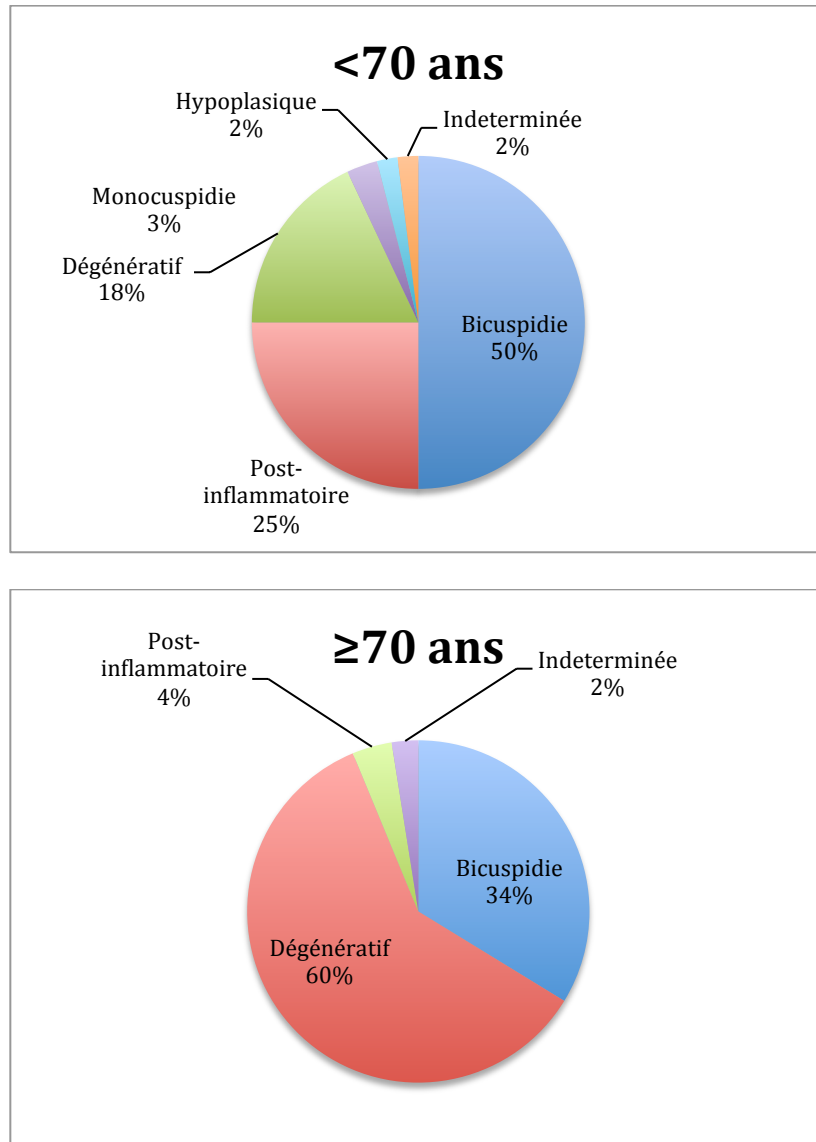
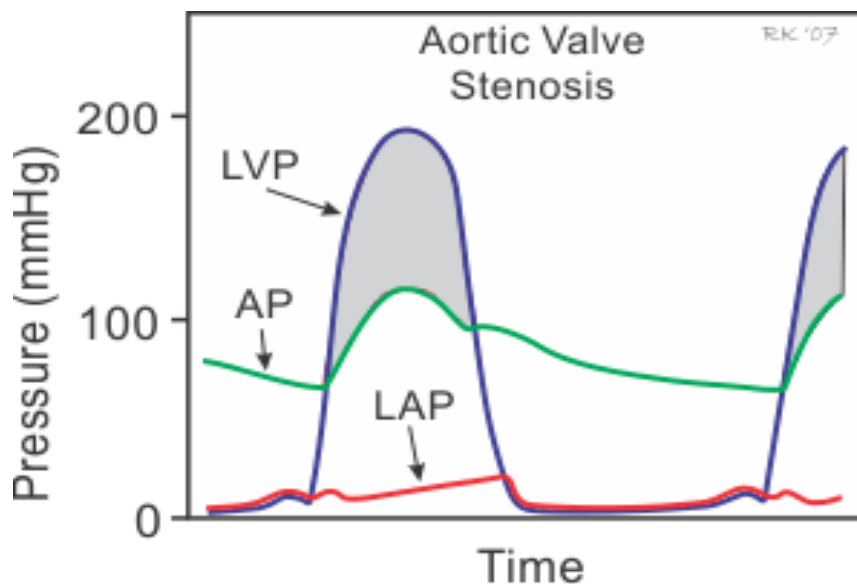


Figure 6: Étiologie de sténose aortique selon le groupe d'âge.

Adapté de Passik et al.(27)



During ventricular ejection, LVP exceeds AP (gray area, pressure gradient generated by stenosis).
 Abbreviations: LAP, left atrial pressure; LVP, left ventricular pressure; AP, aortic pressure.

Figure 7: Variation des pressions dans le ventricule gauche, l'oreillette gauche et l'aorte durant le cycle cardiaque en présence d'une sténose aortique.

Figure reproduite avec la permission de Richard E. Klabunde à partir de : Richard E. Klabunde, "Cardiovascular Physiology Concepts," 2012. [Online]. Available: <http://www.cvphysiology.com/>.

De plus, l'augmentation de la pression générée par le VG entraîne un accroissement de la tension transmurale sur la paroi myocardique de ce dernier tel que défini par la loi de Laplace :

$$\sigma = \frac{P \times r}{2h} \quad \text{où } \sigma \text{ est la tension transmurale, } P \text{ la pression du ventricule, } r \text{ son rayon et } h$$

l'épaisseur du myocarde(26).

Afin de diminuer la tension transmurale σ et d'augmenter sa capacité contractile pour éjecter la colonne sanguine dans l'aorte, le cœur compense par un épaississement du myocarde sans augmentation du volume de la chambre de chasse. Cette hypertrophie dite concentrique a pour conséquence une perte de l'élasticité de la paroi du VG et secondairement une diminution de sa compliance. Ainsi, à volume constant, il y a une augmentation de la pression diastolique du ventricule. De plus, la diastole cardiaque comporte normalement un phénomène actif où la libération de calcium dans le myocyte empêchant la formation de pont entre l'actine et la myosine, favorisant ainsi la relaxation du myocarde. Ce mécanisme est diminué en présence

d'une hypertrophie myocardique (26). Ainsi, cette dysfonction diastolique du VG amène une augmentation de la pression à rebours dans l'oreillette gauche puis dans la circulation pulmonaire. L'élévation de la pression hydrostatique dans cette dernière est responsable d'une congestion pulmonaire à rebours qui provoque les symptômes de dyspnée caractéristiques.

Cette hypertrophie concentrique a également d'autres conséquences. La réserve des artères coronariennes, dont la perfusion est principalement diastolique, est 2.5 fois moindre en présence d'une hypertrophie du myocarde par rapport au sujet normal (29). Ce phénomène serait expliqué par (1) une croissance inégale des capillaires par rapport aux myocytes dans le muscle hypertrophié, (2) une compression de l'endocarde par une pression de remplissage du VG augmenté lors de la diastole et (3) une diminution du temps de remplissage diastolique à l'exercice(30). Ainsi, l'apport insuffisant en oxygène à l'endocarde lors d'une augmentation de la demande entraîne une ischémie transitoire et provoque les symptômes d'angine à l'effort.

Cela dit, l'hypertrophie du myocarde ne peut pas compenser indéfiniment l'augmentation de la post-charge, notamment lors d'une augmentation de la demande. Ainsi, à l'exercice, le cœur se trouve incapable d'augmenter le débit cardiaque, et il s'en suit une dysfonction systolique du VG. L'hypoperfusion systémique et cérébrale qui en résulte entraînent alors étourdissement et/ou syncope, angine et dyspnée. Lorsque la maladie est avancée, on note une dépression de la fonction du VG secondaire à une diminution de sa contractilité et l'installation d'une insuffisance cardiaque systolique irréversible(26). Cette dépression de la fonction s'explique par des changements dans la microstructure du myocarde. En effet, il y a prolifération de fibroblastes, accumulation de collagène et diminution des myofibrilles. À ce stade de la maladie, le bénéfice de la chirurgie pour corriger la sténose aortique serait moindre.

L'histoire naturelle de la sténose aortique lorsqu'elle devient symptomatique est sombre (31) (Figure 8). L'apparition d'angine, de syncope et d'insuffisance cardiaque est associée à une survie moyenne de 5, 3 et 2 ans respectivement. Le traitement par remplacement chirurgical de la valve malade a donc pour objectif d'empêcher le décès précoce des patients en plus de soulager leurs symptômes (32).

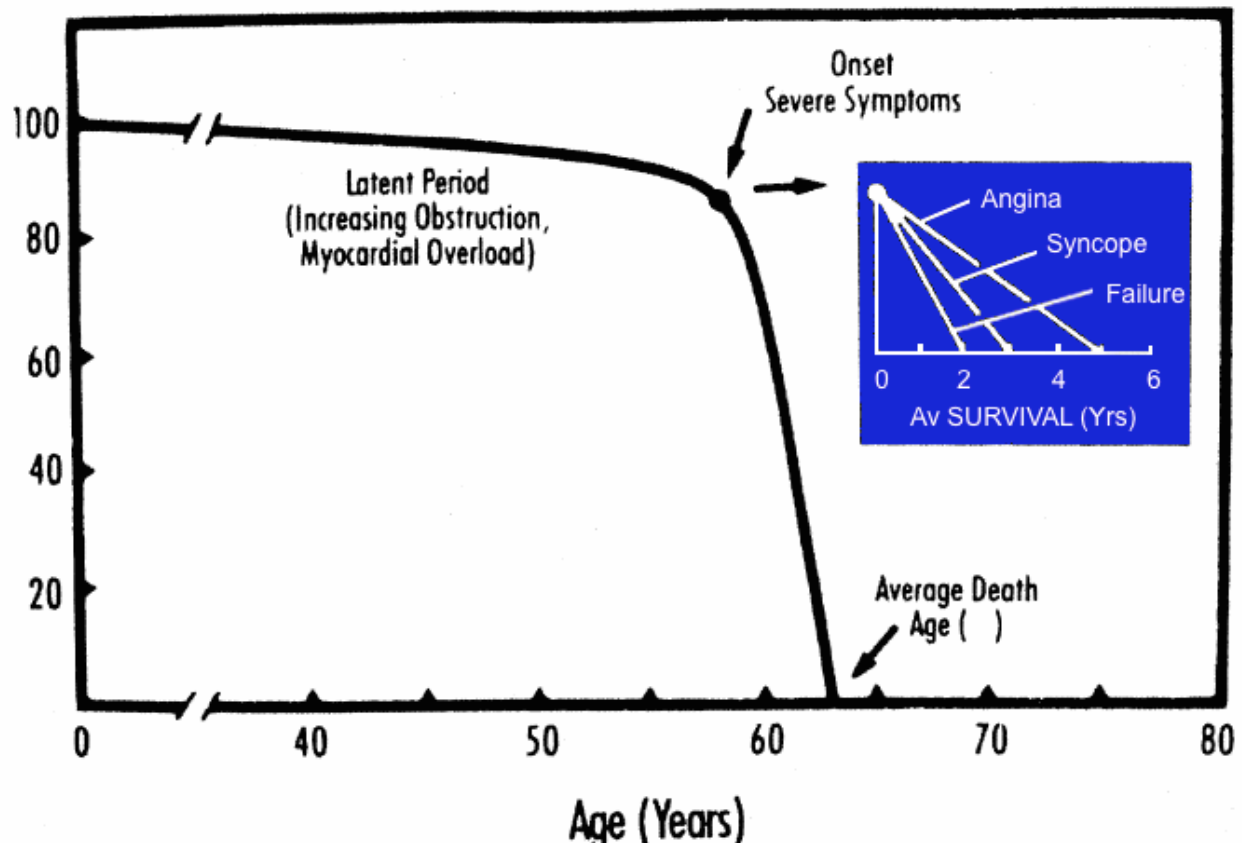


Figure 8: Histoire naturelle de la sténose aortique.

Figure reproduite avec la permission de *Circulation* à partir de : J. ROSS and E. BRAUNWALD, "Aortic Stenosis," *Circulation*, vol. 38, no. 1S5, pp. V-61-V-67, Jul. 1968.

L'étude par échographie cardiaque permet de quantifier le degré de sténose aortique. Elle permet de mesurer la vélocité maximale à travers la valve et d'en déduire le gradient maximal par l'équation de Bernoulli (19). Il est également possible de calculer l'aire valvulaire aortique (AVA) par l'équation de continuité. En présence d'une régurgitation aortique, pour une même AVA, la vélocité maximale est plus élevée et fausse donc l'estimée de l'aire valvulaire par l'équation de continuité. La planimétrie consiste à mesurer l'aire valvulaire directement en obtenant une image en court axe de la valve aortique pendant la systole cardiaque. Cette méthode est plus exacte et est indépendante du débit cardiaque. Cependant, elle demeure techniquement plus complexe surtout en présence d'une valve fortement calcifiée ou d'un patient faiblement échogène en échocardiographie transthoracique. Les critères échographiques qui permettent de quantifier le degré de sténose aortique sont présentés dans le Tableau 1. L'AVA et le gradient moyen sont les outils les mieux documentés et les plus utilisés en clinique (33). L'AVA est particulièrement utile en présence d'un débit cardiaque augmenté (présence d'une régurgitation

aortique) ou diminué (dysfonction du VG), car dans ces contextes le gradient aortique peut être faussement augmenté ou diminué (formule de Gorlin, Figure 4) (33).

	AVA	Gradient moyen	Vélocité maximale
SA légère	>1.5 cm ²	<25 mmHg	<3 m/s
SA modérée	1-1.5 cm ²	25-40 mmHg	3-4 m/s
SA sévère	<1.0 cm ²	>40 mmHg	>4 m/s

Tableau I: Degré de sténose aortique selon les données échocardiographiques.

Selon les recommandations de l'ACC/AHA (34) (Figure 9), il est indiqué (indication classe I) de procéder à un remplacement valvulaire aortique en présence d'une **sténose aortique sévère** :

- Lorsqu'elle est symptomatique.
- Accompagnée d'une dysfonction du VG (définie comme une fraction d'éjection inférieure à 50%)

Lorsqu'une procédure concomitante est indiquée (pontages aorto-coronariens, chirurgie de l'aorte ou chirurgie sur une autre valve).

Chez le patient asymptomatique avec sténose aortique sévère, une supériorité du bénéfice de la chirurgie sur son risque reste non démontrée. Les tests à l'effort permettraient d'identifier les patients asymptomatiques à risque de complications au long terme. Les critères d'un test à l'effort anormal sont (35) :

- la présence de symptômes à l'exercice (dyspnée, angine, lipothymie ou syncope).
- une diminution de la tension artérielle ou une augmentation < 20 mmHg.
- une tolérance à l'exercice < 80% par rapport à la normale.
- un dépression \geq 2mm du segment ST durant l'effort à l'ECG.

Ainsi, les malades avec un test négatif auraient un risque plus faible de complications cardiovasculaires et un risque de mort subite absent après un an (35).

De plus, une calcification extensive de la valve aortique et une progression rapide de la sténose sont associées à un mauvais pronostic au long terme chez le patient asymptomatique (36). Ces patients pourraient bénéficier d'un RVA plus précoce. Enfin, en présence d'une sténose aortique modérée, il est raisonnable de remplacer la valve malade lorsque d'autres procédures sont indiquées (pontages aorto-coronariens, chirurgie de l'aorte ou chirurgie sur une autre valve) (34).

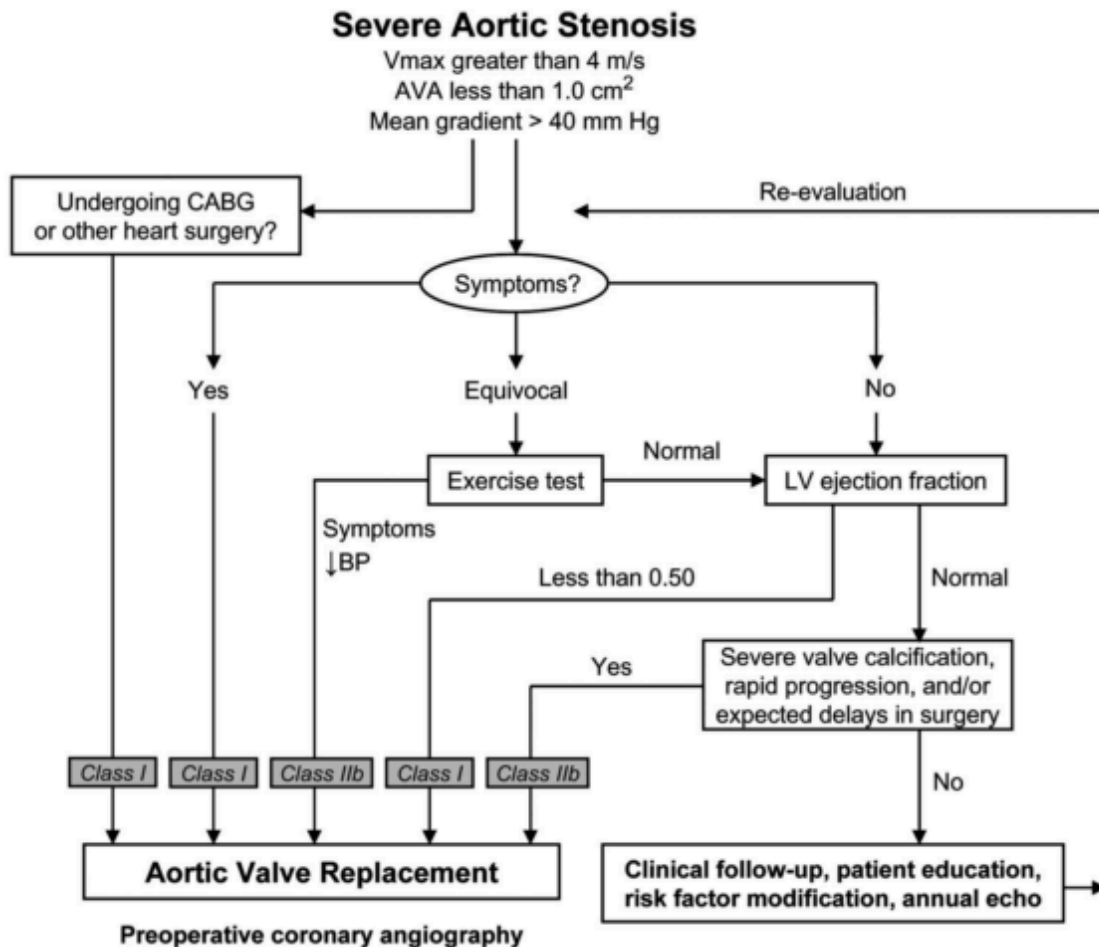


Figure 9: Indication chirurgicale de la sténose aortique.

Figure reproduite avec la permission de Elsevier à partir de : R. O. Bonow, B. a Carabello, K "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" J. Am. Coll. Cardiol., vol. 48, no. 3, pp. e1-148, Aug. 2006.

1.4 La régurgitation aortique.

La régurgitation aortique est fréquente. Elle est retrouvée chez 13% des hommes et 8,5% des femmes. Cependant, une régurgitation au moins modérée est rapportée chez moins de 1% des patients de moins de 69 ans et chez près de 2% de ceux de plus de 70 ans (37).

Deux processus pathologiques peuvent mener à une insuffisance aortique, selon que l'atteinte soit au niveau des feuillets valvulaires ou de la racine aortique. Tout d'abord, on retrouve la dégénérescence des feuillets qui peut être secondaire à une bicuspidie (20%), une endocardite (9%) ou à un processus inflammatoire (46%), notamment le rhumatisme articulaire aigu (38). La dilatation de la racine aortique compte pour 21% des cas (38). Elle est secondaire à une dysplasie élastique des ses composants (l'anneau aortique, les sinus de Valsalva ou la jonction sino-tubulaire) qui empêche une coaptation adéquate des feuillets de la valve aortique. Elle peut être secondaire à un anévrisme de la racine aortique, une dissection de l'aorte, un traumatisme, certaines infections (syphilis), ou une maladie annulo-ectasiante de l'aorte (Marfan, le syndrome d'Ehlers-Danlos...) (38). Elle résulte d'une séparation des feuillets par la dilation de l'anneau aortique. De plus, la dilatation de la racine aortique provoque une mise en tension et une disposition en arc des feuillets qui deviennent trop court pour fermer l'orifice aortique.

La régurgitation aortique chronique a pour conséquence un reflux du sang dans le VG durant la diastole. Cela se traduit par une baisse de la pression diastolique dans l'aorte (Figure 10). Il y a alors augmentation du volume sanguin (précharge) et de la pression diastolique dans le VG. Ce dernier se dilate pour accommoder le volume régurgitant. Ainsi, la tension transmurale (loi de Laplace discutée plus haut) est augmentée. Le VG s'engage alors dans une hypertrophie excentrique où les sarcomères (unité de base des myofibrilles) se répliquent en parallèle pour ramener le ratio entre le rayon et l'épaisseur du ventricule à la normale. Grâce à ces changements, le volume d'éjection systolique augmente. Cela s'explique par le principe de Starling. En effet, l'étirement des myofibrilles par un volume élevé permet la formation de plus de ponts entre actine et myosine lors de la contraction myocardique. Ces changements entraînent une élévation de la pression du VG durant la diastole et diminue le temps de remplissage diastolique (plus de temps en systole) : la consommation d'oxygène myocardique est alors majorée. De plus, la baisse de la pression diastolique systémique (intra-aortique) réduit la perfusion coronarienne (qui est principalement diastolique). Il s'en suit une ischémie du myocarde et apparition de **symptôme angineux** chez le patient au long terme.

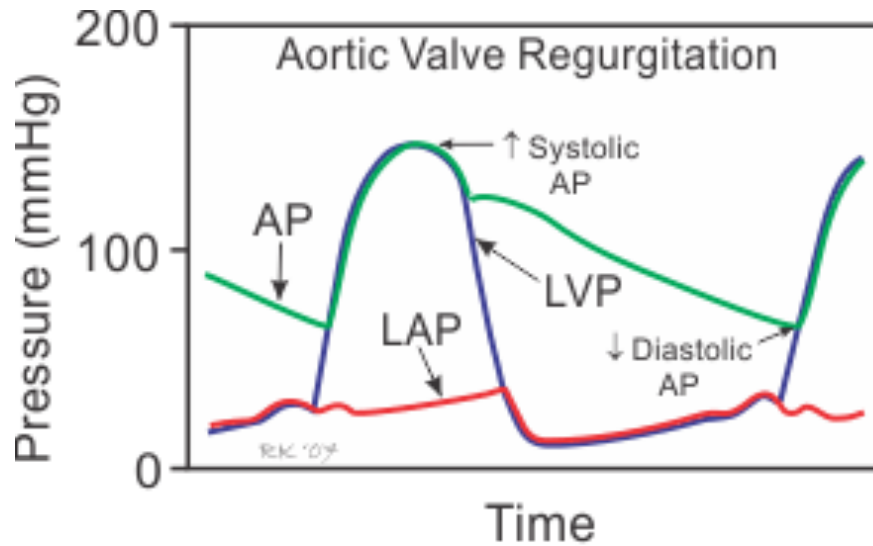
Lorsque la maladie progresse, l'hypertrophie excentrique du myocarde n'est plus capable de maintenir un volume d'éjection et une tension transmurale adéquats, particulièrement à l'effort. L'augmentation progressive de la pression diastolique du ventricule entraîne une élévation à rebours de la pression au niveau de la circulation pulmonaire. Il en découle une hypertension pulmonaire veineuse et une vasoconstriction de la vascularisation pulmonaire qui est responsable de **la dyspnée progressive** chez le patient. La dysfonction systolique du VG explique le tableau d'insuffisance cardiaque progressive que l'on observe chez ces patients. Cette décompensation s'accompagne de changements au niveau de la microstructure du myocarde sous forme de fibrose interstitielle et d'installation d'une insuffisance cardiaque irréversible.

La régurgitation aortique aigüe est le plus souvent due à une endocardite infectieuse, à une dissection aortique ou à un traumatisme. Le volume régurgitant reflue alors dans un VG non dilaté qui n'est pas capable de l'accommoder. La capacité du VG à augmenter son volume d'éjection est limitée (loi de Starling) : il y a alors diminution du volume d'éjection systolique. Le patient présente alors un tableau d'**insuffisance cardiaque aigüe**. L'augmentation soudaine de la pression dans le VG se répercute au niveau de l'oreillette gauche (surtout s'il y a régurgitation mitrale) ainsi qu'en amont dans la circulation pulmonaire. La congestion pulmonaire secondaire est à l'origine **des symptômes de dyspnée** chez le patient.

Il est indiqué de remplacer ou de réparer la valve aortique régurgitante en présence d'une insuffisance aortique sévère (Figure 11) :

- lorsqu'elle est symptomatique
- lors du développement de symptômes lors d'un test à l'effort.
- accompagnée d'une dysfonction du VG (fraction d'éjection <50%),
- lorsqu'une autre procédure est indiquée (34).

En plus de ces indications, les évidences sont en faveur d'une intervention chirurgicale chez le patient avec une régurgitation aortique sévère asymptomatique avec fonction ventriculaire préservée en présence d'une dilatation du VG (diamètre diastolique >75mm ou diamètre systolique >55mm).



During ventricular relaxation, blood flows backwards from aorta into the ventricle. Aortic systolic pressure increases, aortic diastolic pressure decreases, and pulse pressure increases; LAP increase.

Abbreviations: LAP, left atrial pressure; LVP, left ventricular pressure; AP, aortic pressure.

Figure 10: Variation des pressions dans le ventricule gauche, l'oreillette gauche et l'aorte durant le cycle cardiaque en présence d'une régurgitation aortique.

Figure reproduite avec la permission de Richard E. Klabunde à partir de : Richard E. Klabunde, "Cardiovascular Physiology Concepts," 2012. [Online]. Available: <http://www.cvphysiology.com/>.

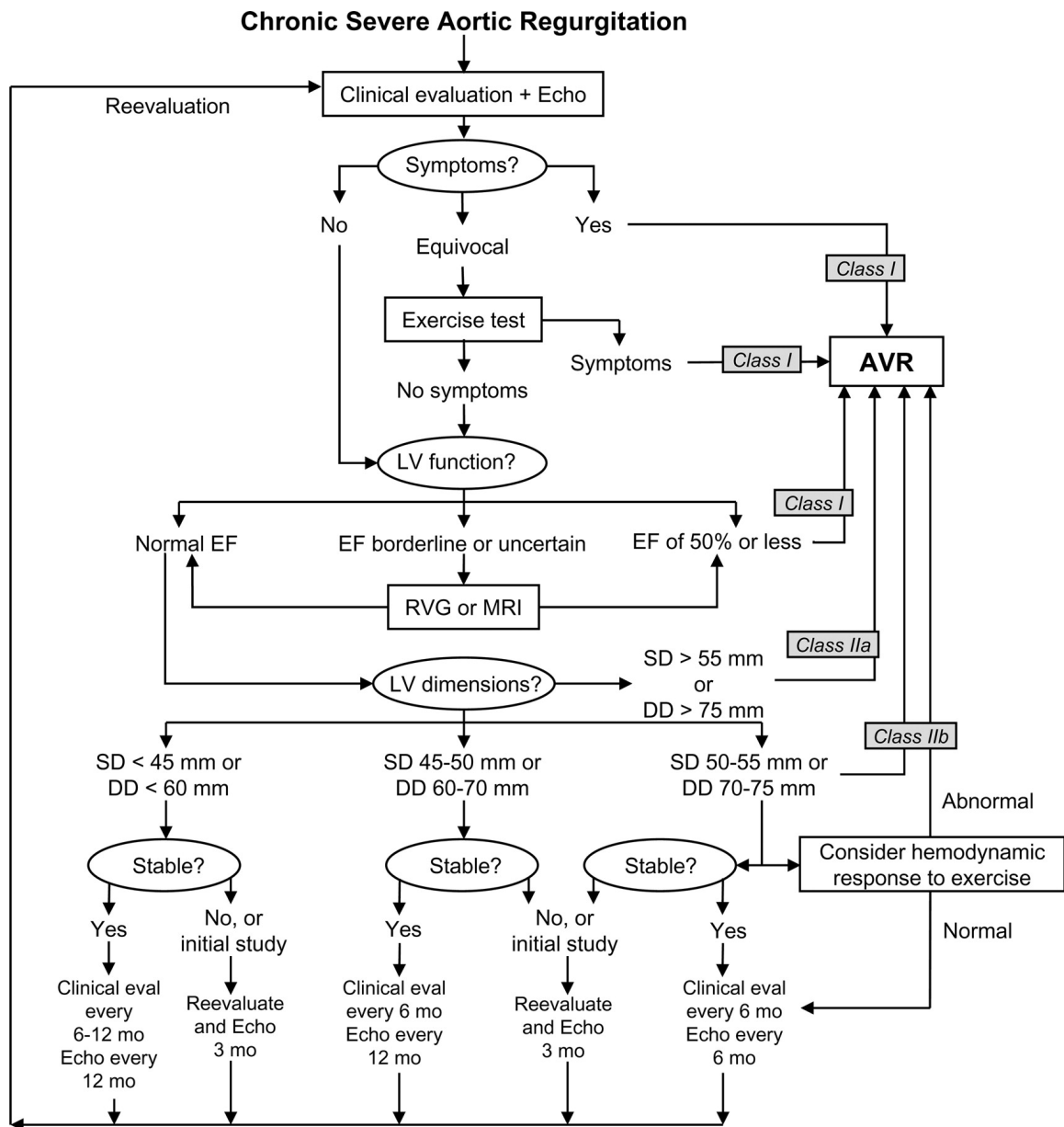


Figure 11: Indication chirurgicale de la régurgitation aortique chronique.

Figure reproduite avec la permission de Elsevier à partir de : R. O. Bonow, B. a Carabello, K “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” J. Am. Coll. Cardiol., vol. 48, no. 3, pp. e1-148, Aug. 2006.

Chapitre 2 : Le remplacement valvulaire aortique chez le jeune adulte.

Dans ce chapitre, nous allons d'abord aborder l'importance du profil hémodynamique des prothèses aortiques. Par la suite, nous allons décrire les différentes options chirurgicales disponibles chez le jeune adulte ainsi que les complications associées à chacune d'elles. Enfin, nous insisterons sur la problématique et les défis spécifiques du RVA chez le jeune adulte qui motivent l'objet de ce mémoire.

2.1 Profil hémodynamique des prothèses aortiques et le « mismatch » patient-prothèse.

Le profil hémodynamique de la valve aortique se définit comme les variations du flot sanguin et de la résistance à travers celle-ci. Les paramètres qui permettent de la décrire sont :

- la pression, représentée par le gradient transvalvulaire.
- la vitesse d'écoulement du sang à travers la valve (vélocité).

La formule en hydraulique qui permet de relier le gradient transvalvulaire et le débit se décrit comme suit :

$$GPT = \frac{Q^2}{k*AVE^2} \text{ (découle de la formule de Gorlin (18))}$$

Où GPT est le gradient de pression transvalvulaire, Q débit sanguin à travers la valve, k une constante et AVE l'aire valvulaire efficace.

L'aire valvulaire efficace représente l'aire de la valve traversée par le flot sanguin. Il s'agit de l'aire de la prothèse à laquelle il faut soustraire l'espace occupé par la monture et le mécanisme de la valve (Figure 12). Elle dépend donc principalement de la conception du type de valve implanté (39). L'AVE a une implication importante en présence d'un petit anneau aortique.

Le débit dépend de la masse corporelle du patient qui est corrélée à sa surface corporelle. Le débit augmente pendant l'exercice. Ainsi, chez le jeune adulte actif, le débit augmente pendant l'exercice (39) un plus grand débit à l'exercice sera associé à un plus grand gradient transvalvulaire à l'effort si l'AVE demeure constante.

Le « Mismatch » patient-prothèse se développe lorsque l'AVE de la prothèse est inférieur au besoin du patient selon sa masse corporelle. Il est défini par une AVE indexée $<0.65 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ (« mismatch » sévère) ou $<0.85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ (« mismatch » modéré) (39). Il résulte en un haut gradient postopératoire. La symptomatologie s'améliore peu ou pas après un RVA en présence de « mismatch » (40). Il y a aussi une diminution de la régression de l'hypertrophie ventriculaire

gauche avec impact négatif sur la survie à long terme (41). Ainsi, le « mismatch » est un prédicteur indépendant de la mortalité à long terme et de la survenue d'évènements cardiovasculaires chez le patient (42,43). Cela souligne l'importance du profil hémodynamique d'une prothèse dans le pronostic d'un patient avec indication de RVA. Enfin, il y a une diminution de la capacité d'effort chez le patient avec prothèse valvulaire aortique en présence de « mismatch » (44). En effet, à l'effort, il y a augmentation du débit cardiaque (Q) et donc une majoration du gradient de pression transvalvulaire (formule de Gorlin).

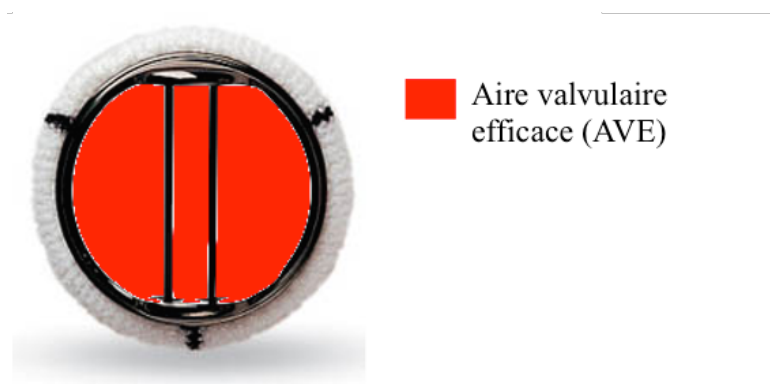


Figure 12: Aire valvulaire efficace.

Figure reproduite avec la permission de St Jude medical à partir de : St Jude Medical, "St. Jude Medical™ Regent™," 2013. [Online]. Available: <http://professional.sjm.com/products/sh/mechanical-valves/aortic-mitral>.

2.2 La prothèse mécanique.

2.2.1 Historique et indication

Durable, la prothèse mécanique est souvent considérée comme une solution relativement définitive. Cependant, l'exposition sanguine continue d'une grande surface non biologique rend ces prothèses fortement thrombogènes. Les patients porteurs de ces substituts aortiques sont donc à risque constant d'évènements thromboemboliques et nécessitent donc une anticoagulation à vie. Ces valves sont constituées d'un anneau de fixation en dacron, qui permet l'ancrage de la prothèse au niveau de l'anneau aortique du patient opéré, sur lequel se fixe une armature en métal. Implantée pour la première fois en octobre 1952 (45), **la valve à bille** (Figure 13) est devenue le standard en terme de remplacement valvulaire aortique dès les années 1960. Il s'agit d'une prothèse formée d'une cage en métal dans laquelle est emprisonnée une bille en silicone.

Cette dernière permet d'assurer, grâce au gradient de pression diastolique entre l'aorte et le ventricule gauche, la continence de la valve aortique en diastole. Robuste et permettant une reproductibilité dans une pratique routinière, cette prothèse a ainsi permis une grande avancée dans le domaine de la chirurgie valvulaire aortique. Cependant, du fait de la taille considérable de ces prothèses et de leur mécanisme de fermeture, elles sont fortement obstructives et thrombotiques. En effet, cette prothèse peut être sténotique surtout en présence d'un petit anneau aortique ou d'une hypertrophie ventriculaire (46). L'hémolyse était la complication la plus rencontrée avec ce modèle de valve (47). Elle est la conséquence d'un flot sanguin turbulent au travers de la valve qui cause un traumatisme direct aux globules rouges (48). De nos jours, cette prothèse n'est plus implantée. Néanmoins, les inconvénients rencontrés par la prothèse à bille ont mené au développement de nouvelles prothèses mécaniques.

Ainsi, une deuxième génération de prothèse mécanique voit le jour en 1968: **la prothèse à monodisque** (Figure 13). Elle est formée d'un disque basculant attaché à un anneau par deux fixations (49). Ces prothèses ont l'avantage d'avoir un profil hémodynamique meilleur que les prothèses à bille et un gradient transprothétique inférieur. Ce type de prothèse a été abandonné dans les années 1980-1990 dû à une détérioration structurelle importante et un gradient plus élevé que les nouvelles prothèses. Quelques cas d'embolisation du disque de la prothèse ont même été rapportés(50).

Depuis 1977, une troisième génération de prothèses est introduite et représente le principal type de prothèse mécanique implanté en position aortique de nos jours. **Les prothèses mécaniques à doubles ailettes** sont constituées de deux ailettes métalliques semi-lunaires pivotantes (Figure 13). Il s'agit de la génération de prothèse mécanique avec le moins de complications à long terme reliées à la prothèse.

Les recommandations de l'ACC/AHA (51) stipulent qu'il est raisonnable d'implanter une prothèse mécanique chez les patients de moins de 65 ans s'il n'y a aucune contre-indication à l'anticoagulation. Ces directives sont principalement justifiées par le faible taux de réintervention avec ces prothèses.

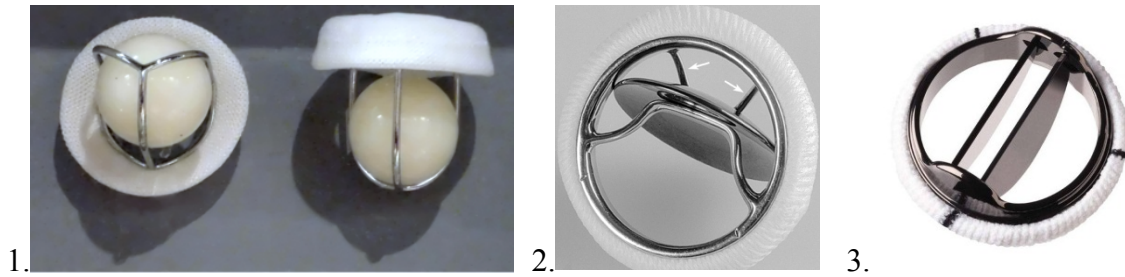


Figure 13: 1 Prothèse à bille, Star Edwards. 2 Prothèse à mono-disque basculant, Björk-Shiley 3. Prothèse à doubles ailettes, St Jude medical.

Figure 13.1 et 13.2 libre de droit. Figure 13.3 reproduite avec la permission de St Jude medical à partir de : St Jude Medical, "St. Jude Medical™ Regent™," 2013. [Online]. Available: <http://professional.sjm.com/products/sh/mechanical-valves/aortic-mitral>.

2.1.1 Anticoagulation, risque hémorragique et risque d'évènements thromboemboliques.

La warfarine (coumadin ©) est un anticoagulant à prise orale utilisé chez les patients porteurs de prothèses valvulaires mécaniques. Il agit comme antagoniste de la vitamine K et inhibe ainsi la synthèse hépatique des facteurs de coagulation II, VII, IX et X, impliqués dans la voie extrinsèque de la cascade de coagulation. « L'international normalized ratio » (INR) permet de suivre cliniquement le degré d'anticoagulation chez les patients sous warfarine. Chez un porteur de prothèse mécanique aortique, l'INR recommandé se situe entre 2 et 3 (34). Les inhibiteurs de la thrombine (Dabigatran) ont été démontrés moins efficaces que la Warfarin dans la prévention des évènements thrombo-emboliques (52). Les inhibiteurs du facteur Xa (Rivaroxaban et Apixaban), nouveaux anticoagulants oraux, ne sont pour le moment pas indiqués chez les patients porteurs de prothèses valvulaires mécaniques.

L'anticoagulation expose le patient à un risque hémorragique à vie. Les études rapportent un risque linéaire d'hémorragie secondaire à l'anticoagulation orale fluctuant entre 1 et 2 % par an (53). Ainsi, le saignement majeur est défini comme étant une hémorragie causant la mort, une lésion permanente, une hospitalisation ou nécessitant des transfusions (54). Il est la complication la plus souvent rencontrée chez les patients porteurs de prothèses mécaniques. Les sites de saignement les plus fréquents sont le tube digestif et le système nerveux central. Un INR fluctuant ou supra thérapeutique est associé à un plus haut risque de complication hémorragique (55). En outre, le risque hémorragique augmente avec l'âge (56).

L'autogestion de l'anticoagulation par le patient pourrait être une alternative pour optimiser le maintien de l'INR cible chez le jeune adulte porteur d'une prothèse mécanique. La faisabilité de cette méthode a été démontrée, avec une meilleure perception du traitement anticoagulant par les patients (57–59). Elle a également été prouvée efficace pour le maintien de l'INR chez les porteurs de prothèses valvulaires mécaniques (60–62). De plus, au Canada, le coût-bénéfice de l'autogestion de l'anticoagulation a été démontré (63). De surcroît, cette méthode est plus efficace que la méthode conventionnelle pour réduire les événements hémorragiques chez les porteurs de prothèses valvulaires (60,64). Une récente méta-analyse de Heneghan et al. (65) rapporte une meilleure réduction des événements thromboemboliques chez les patients porteurs de prothèses valvulaires et chez le patient jeune (< 55 ans) avec cette méthode.

Les résultats préliminaires de l'étude randomisée PROACT (Puskas AATS 2013) mené chez des patients porteurs de RVA mécanique ON-X a démontré un bénéfice de la réduction l'INR cible sur les événements hémorragiques. En effet, les saignements majeurs étaient réduits significativement dans le groupe de patient pour lesquels l'INR cible se situent entre 1.5 et 2 par rapport ceux recevant un traitement standard (1.48 vs 3.31 patients-années, $p=0.032$). Ces événements demeurent tout de même significatifs malgré une autogestion de l'anticoagulation par le patient. Dans cette étude, le risque d'événements thromboemboliques était moindre chez le groupe de patients avec un INR cible entre 1.5 et 2, mais ce résultat n'était pas statistiquement significatif (1.46 vs 2.07 patients-années, $p=0.38$).

Les thromboembolies représentent la deuxième complication la plus fréquente chez les porteurs de prothèses mécaniques avec une incidence annuelle estimée à 1%, comparativement à 4% sans anticoagulation (56,66). Étant donné la proximité anatomique des vaisseaux du cou qui prennent naissance au niveau de la crosse aortique, plus de 90% des embolies reliées à la prothèse se manifestent au niveau cérébral par des ischémies cérébrales transitoires (17%) et accidents cérébro-vasculaires (75%) (56,67). Les accidents thrombo-emboliques sont périphériques dans 4 à 8% des cas.

La thrombose de prothèse est une complication rare mais potentiellement mortelle liée à la sous-anticoagulation (68). L'incidence de réintervention secondaire à une thrombose de prothèse est de 0.15% par an (69).

2.1.1 Endocardite.

L'endocardite sur la prothèse aortique est une infection qui prend naissance sur une partie de la prothèse (70). Elle a une incidence annuelle variant entre 0.22% et 0.4% patient-année (71–73). Le risque est plus élevé durant les 3 à 6 premiers mois après la chirurgie et demeure constant par la suite (74). Les endocardites prothétiques sont dites précoces lorsqu'elles apparaissent dans les 60 jours suivant la chirurgie et tardive lorsqu'elles dépassent cette limite. Les endocardites précoces sont plus probablement dû à un inoculum opératoire avec une plus grande prévalence de germes comme le staphylococcus aureus, les fungi et les bacilles gram négatif comparativement à celles qui sont tardives (73). L'endocardite prothétique est une complication associée à un haut taux de mortalité et nécessitant souvent une chirurgie urgente (72). Le traitement ne diffère pas de l'endocardite native et débute d'abord par un traitement antibiotique. Une réintervention chirurgicale est indiquée en présence (1) d'une végétation > 10 mm ou mobile, (2) d'évènements thromboemboliques, (3) d'une persistance d'un état septique pour > 48h avec une antibiothérapie adéquate et (4) d'une insuffisance rénale aiguë (70). Après un an de suivi, il semble que le risque d'endocardite est moindre avec les prothèses mécaniques comparativement aux bioprothèses (75,76).

2.1.2 Fuites périprothétiques.

L'insuffisance périprothétique est une complication opératoire retrouvée dans 1 à 5 % des patients qui subissent un remplacement valvulaire (77) et l'incidence varie entre 0.1 et 1.4 % par patient-année (78). Elle représente la principale dysfonction retrouvée avec la prothèse mécanique. Toutefois, le développement de l'échographie transoesophagienne peropératoire a permis de diminuer l'incidence de l'insuffisance périprothétique modérée à sévère. Le flot régurgitant à travers la fuite peut entraîner le développement d'une insuffisance cardiaque à long terme (77). De plus, l'endommagement des éléments figurés du sang à travers la fuite périvalvulaire peut être la conséquence d'une hémolyse chronique chez le patient (79).

2.1.3 « Une prothèse à vie » dans quelle mesure ?

Les données actuarielles d'absence de réintervention sur la prothèse mécanique aortique à 10 ans varient entre 93% et 99% selon les études (71,80–83). Les principales causes de réopération rapportées sont la fuite périprothétique, la thrombose de prothèse et l'endocardite. Le

risque de réintervention demeure donc très faible et est inférieur à celui associé aux bioprothèses, principalement chez les jeunes patients (84,85). La durabilité de ces prothèses est l'argument qui justifie leur implantation préférentielle chez le patient jeune pour minimiser le risque de réintervention à long terme.

2.2 La bioprothèse.

2.2.1 Historique et indication

La première bioprothèse a été développée et implantée par Carpentier et Hancock en 1969. Les prothèses biologiques avec monture sont faites de feuillets d'origine animale implantés sur une monture semi-rigide. Les feuillets sont décellularisés, de sorte que, seule la matrice extracellulaire est conservée. Cela a pour objectif d'éliminer les protéines cellulaires contenues dans les tissus animaux, responsables de la réaction immuno-inflammatoire qui mène à la dysfonction de la prothèse au long cours. Ensuite, les feuillets sont fixés par un aldéhyde: le *glutaraldéhyde*. Ce processus permet de recréer des liens entre les chaînes protéiques de collagène (la réticulation). Il restaure ainsi la résistance des tissus aux forces de cisaillement qu'ils doivent subir une fois implantée chez le patient (86).

Les premières xéno greffes avec monture ont été développées à partir de feuillets valvulaires porcins. En 1972, Ionescu développe les prothèses valvulaires péricardiques (87). Ces prothèses sont formées de feuillets reconstruits à partir de péricarde bovin, ces dernières démontrant une meilleure hémodynamie et durabilité *in vivo* comparativement aux prothèses porcines (88). Aujourd'hui, la prothèse Carpentier Edwards Perimount (péricardique) et ses différents modèles représentent la bioprothèse la plus implantée aux Etats-Unis (Figure 14). Cependant, du fait de la présence d'une monture qui rétrécit l'orifice de la valve aortique, ces prothèses peuvent conférer des aires d'ouverture restreintes, particulièrement chez les patients avec un petit diamètre aortique.

Devant l'hypothèse que la monture rigide empêche la bioprothèse de suivre les variations dynamiques de la racine aortique, provoquant un stress hémodynamique supplémentaire sur la prothèse et ainsi plus de détérioration structurelle, la prothèse biologique sans monture a été développée. Décrite pour la première fois en 1965 par Binet (89), cette dernière est une valve

aortique porcine traitée et implantée chez le patient. Les prothèses sans monture (Figure 14) ont été par la suite abandonnées en raison d'une mauvaise fixation des tissus aortiques. Les prothèses sans monture rigide ont repris de l'importance dans les années 1990 suite aux travaux de David à Toronto (90). Bien qu'elle augmente la complexité d'implantation chirurgicale, l'intérêt pour ces substituts aortiques vient du désir d'amélioration du profil hémodynamique et de la durabilité à long terme des prothèses valvulaires aortiques biologiques. Plusieurs techniques d'implantation sont décrites pour ces prothèses.

La supériorité hémodynamique des prothèses sans monture reste à prouver. Deux études randomisées (91,92) n'ont démontré aucune différence de régression de l'hypertrophie ventriculaire gauche (HVG) entre un remplacement valvulaire aortique par bioprothèse avec ou sans monture, à 6 et 12 mois après l'opération. Cependant, l'étude de Chambers et al (92) a démontré une plus grande aire valvulaire effective chez les patients avec bioprothèses sans monture.

Les recommandations de l'ACC/AHA (34) suggèrent de privilégier une bioprothèse chez tous les patients avec contre-indication ou ceux qui ne désirent pas une anticoagulation à vie. De ce fait, il est raisonnable de procéder à un RVA biologique chez les patients de moins de 65 ans qui le désirent, après une revue des risques de réintervention comparativement au risque de l'anticoagulation.

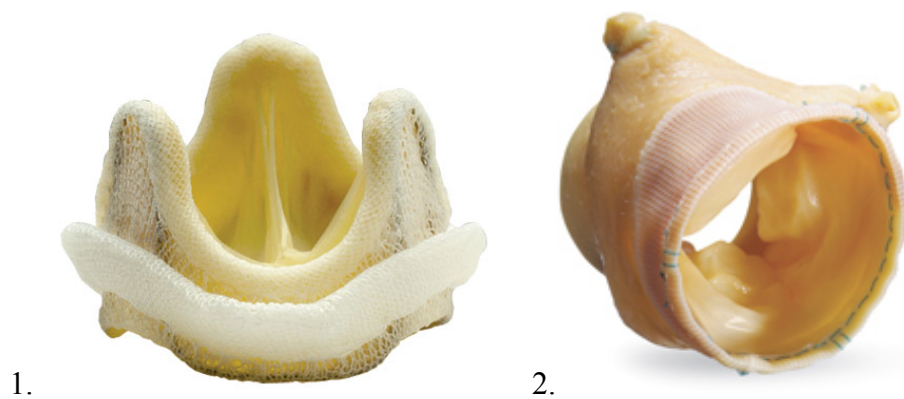


Figure 14: 1 Bioprothèse porcine, Carpentier Edwards. 2. Bioprothèse sans monture rigide, Medtronic Freestyle.

Figures reproduites avec la permission de Carpentier Edwards et Medtronic à partir de :

- Carpentier-Edwards, "Porcine aortic bioprostheses," 2013. [Online]. Available: <http://www.edwards.com/products/porcinevalves/Pages/PorcineCategory.aspx>.

- Medtronic, "Freestyle Tissue Valve", 2014. [Online]. Available: <http://www.medtronic.com/patients/heart-valve-disease/about-surgery/our-heart-valve-products/freestyle-tissue-valve>.

2.2.2 Détérioration structurelle et réparation.

Deux mécanismes ont pour conséquence une détérioration structurelle de la bioprothèse sous forme de sténose ou de régurgitation aortiques. La calcification des feuillets est due à une accumulation de calcium dans les résidus cellulaires incapables de maintenir un bas taux de calcium intracellulaire (93). De plus, l'accumulation de calcium fait aussi suite à une réaction systémique causée par l'aldéhyde utilisé pour la préparation des bioprothèses (94). Il y a alors perte de la mobilité des feuillets. Le deuxième mécanisme de dysfonction structurelle de la bioprothèse est la détérioration graduelle de la matrice extracellulaire des tissus de la prothèse. Combiné avec l'incapacité de la prothèse à se régénérer comme une valve native, ceci aboutit à une déchirure des feuillets valvulaires (93). Ces déchirures peuvent également être une conséquence d'une calcification de la prothèse. Le risque de dysfonction de la prothèse et de réintervention est significativement plus élevé avec les bioprothèses comparativement aux prothèses mécaniques (84). La détérioration structurelle est d'autant plus rapide quand les patients sont jeunes (81,84,95,96). Une étude de McClure et al. (97) démontre une survie sans réintervention à 15 ans avec une prothèse Carpentier Edwards péricardique de 34.7%, 89.4% et 95.5% pour les adultes respectivement de moins de 65 ans, de 65 à 75 ans et de plus de 75 ans. Le risque de réparation avec prothèse péricardique est équivalent à celui des prothèses porcines à 15 ans (98), bien que démontré inférieur à 10 ans selon certaines études (99). Le bénéfice en terme de dysfonction de la prothèse et de réintervention des bioprothèses sans monture reste non prouvé (100). De plus, il y a une paucité de données portant sur les bioprothèses sans monture chez le jeune adulte (100).

2.2.3 Accident thromboembolique.

Le risque thromboembolique avec des bioprothèses varie entre 0.2 à 2.6% par patient-année (53). Cependant, ce risque est plus important durant les 3 premiers mois après la chirurgie et diminue par la suite (101). Les recommandations actuelles (34) ne suggèrent pas de prévention des thromboembolies chez les patients porteurs de bioprothèses aortiques sans facteurs de risques d'évènements thromboemboliques. Ces derniers inclus (1) une fibrillation auriculaire (2) un antécédent d'évènements emboliques (3) une dysfonction sévère du VG (4) un état d'hypercoagulabilité. Il est toutefois suggéré d'initier une thérapie antithrombotique avec de

l'aspirine durant les 3 premiers mois après la chirurgie. Cependant, de récentes évidences rapportent un avantage à initier une anticoagulation durant les premiers mois après un RVA biologique, le temps que le risque de thromboembolie diminue (102).

2.2.4 Qualité de vie.

Plusieurs études ont rapporté une absence de différence en terme de qualité de vie entre les bioprothèses et les prothèses mécaniques (103–105). Cependant, une étude de Ruel et al. démontre une supériorité des bioprothèses (83). Elle a démontré une diminution de la capacité physique, un sentiment de plus grand handicap et une mauvaise perception de la maladie par le patient avec les prothèses mécaniques.

2.3 Homogreffe aortique.

L'homogreffe aortique consiste en une racine aortique provenant d'un donneur cadavérique, prélevée rapidement (<24-48 heures) après le décès (Figure 15). Elle a été développée pour pallier au mauvais profil hémodynamique et la thrombogénicité des prothèses mécaniques à bille, principal substitut dans les années 1960. Elle a été implantée pour la première fois par D. Ross en 1962 (3). Après 5 ans d'expérience, l'homogreffe aortique a démontré une importante dégénérescence nécessitant une réopération chez plus de 16% des patients (106). De plus, son utilisation est demeurée limitée, dû à des problèmes de préservation et de disponibilité des donneurs. Devant ces limitations et l'émergence des bioprothèses, l'homogreffe a été globalement abandonnée. Avec la venue de nouvelle technique de préservation (cryopreservation) en 1987 (107), il y a depuis un regain d'intérêt pour l'homogreffe aortique. Les tissus sont refroidis à très basse température atteignant la température d'ébullition de l'azote (-192°C) afin de suspendre toute activité cellulaire (108). Cette technique permet de préserver les tissus pour une période théoriquement infinie.

La détérioration structurelle de l'homogreffe aortique demeure toutefois une limitation majeure de ces prothèses malgré leur excellent profil hémodynamique (109,110). Cette détérioration se manifeste principalement sous forme de régurgitation aortique. Elle est la conséquence d'une réaction inflammatoire et immunitaire de l'hôte contre les tissus du donneur

(111). La détérioration structurelle est encore plus rapide chez le jeune patient (112). La discordance entre l'âge du donneur et du receveur est aussi associée à une détérioration plus rapide de l'homogreffe aortique (113). Un meilleur croisement entre l'âge du donneur et du receveur permet donc, en théorie, de favoriser une meilleure durabilité de l'homogreffe. Cependant, la disponibilité limitée des donneurs empêche un croisement parfait dans la plupart des cas.

L'homogreffe aortique a démontré un excellent profil hémodynamique (114). Elle est associée à un faible taux d'endocardite et d'évènements thromboemboliques (110). Comparativement aux bioprothèses, elle est associée à un risque moindre de thromboembolies et d'hémorragie (112). L'homogreffe aortique est principalement utilisée dans les cas d'endocardite active avec destruction de la jonction aorto-ventriculaire ou de la continuité aorto-mitrale. Elle est résistante à l'infection et son adaptabilité permet de reconstruire les dommages occasionnés par l'endocardite (115).



Figure 15: Homogreffe aortique.

Figure reproduite avec la permission de CryoLife à partir de : Cryolife, "CryoValve® Aortic Valve Allograft," 2013. [Online]. Available: <http://www.cryolife.com/products/cardiac-tissues/adult/cryovalve-aortic-valve-allograft>.

2.4 Autogreffe pulmonaire (procédure de Ross)

L'autogreffe pulmonaire est le remplacement de la valve aortique malade par la valve pulmonaire du patient. Une homogreffe pulmonaire est placée en position pulmonaire (Figure

16). Cette procédure a pour avantage d'éviter une anticoagulation à long terme. Elle permet le remplacement de la valve aortique malade par une valve vivante et donc une hémodynamie proche de la valve native ainsi qu'un faible risque de calcification et de déchirure de la valve. Elle est principalement indiquée chez le jeune adulte. D. Ross fut le premier à décrire cette procédure en 1967 (4) face aux mauvais résultats observés avec l'homogreffe aortique. Cette procédure a été l'objet de plusieurs critiques notamment sur la complexité de l'implantation chirurgicale et le fait de transformer une maladie univalvulaire en une problématique bivalvulaire. Son utilisation a donc été limitée à quelques centres dans le monde. Cependant, la publication des résultats à long terme dans les années 1980 (116–119) démontrant de faibles taux de réopération a remis cette procédure sur le devant la scène dans le début des années 1990. De plus, le profil biomécanique de la valve pulmonaire a démontré que cette dernière peut supporter des pressions systémiques (120), contrairement à ce qui était spéculé aux prémices de cette procédure. L'explantation chirurgicale lors de réopération a confirmé la présence de cellules vivantes au niveau l'autogreffe pulmonaire (118,121).

La réopération est l'une des complications principales suivant une procédure de Ross. Elle est la conséquence d'une dilatation de l'autogreffe pulmonaire entraînant une régurgitation aortique. Selon une revue systématique de Takkenberg (122), l'incidence de la dysfonction de l'autogreffe pulmonaire varie entre 0.1% et 3.24% par patient-année. Avec l'amélioration des techniques chirurgicales et de la compréhension de l'anatomie de la racine aortique et pulmonaire, les taux de réopération à 10 ans dans plusieurs grandes séries varient entre 5-15% (123–126). Comparativement à l'homogreffe aortique, la procédure de Ross a démontré de meilleurs résultats en terme de survie, de dysfonction de la valve aortique et de réopération à long terme (127). Des études récentes ont démontré une survie suivant une procédure de Ross équivalente à celle de la population générale ajustée pour l'âge et le sexe (123,124). Par ailleurs, l'autogreffe pulmonaire a démontré un plus faible risque d'évènements thromboemboliques, hémorragiques et endocarditiques que les bioprothèses et les prothèses mécaniques (112). Elle a aussi démontré une qualité de vie après le RVA supérieure, lorsque comparée aux prothèses mécaniques (128).

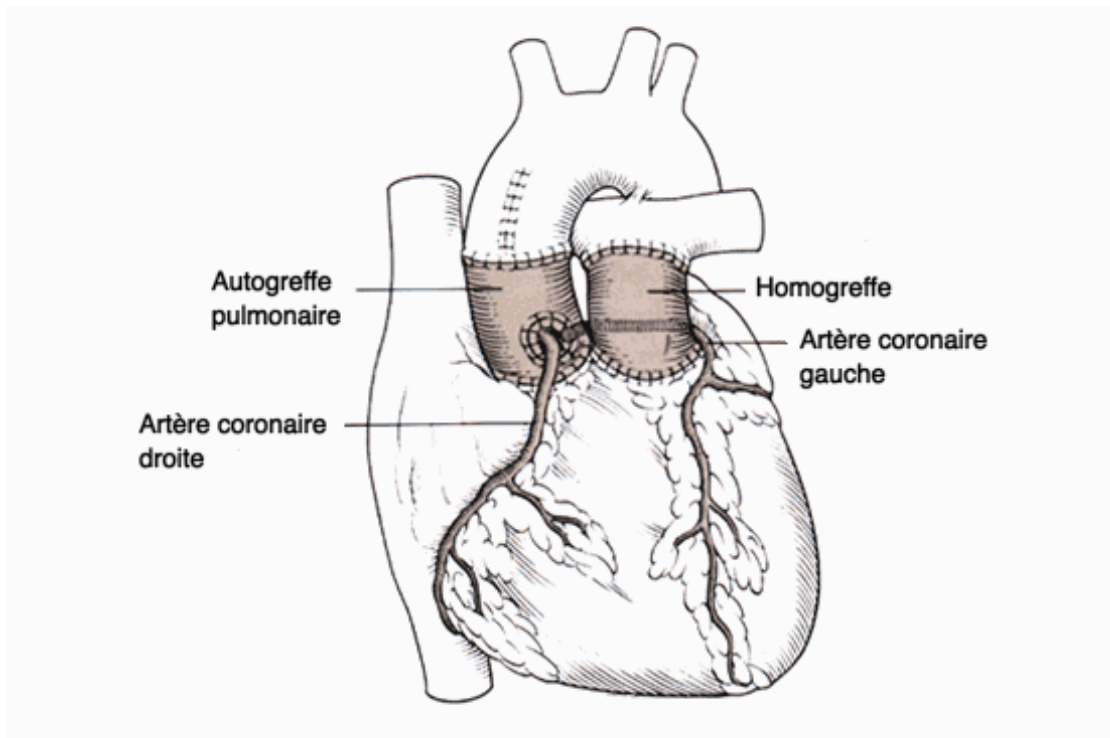


Figure 16: Procédure de Ross (autogreffe pulmonaire).

Figure reproduite avec la permission de University of Southern California, Cardiothoracic Surgery à partir de : University of Southern California Cardiothoracic Surgery, "The Ross Procedure," 2013.

2.5 Problématique chez les jeunes adultes et objectifs de ce mémoire.

Les jeunes adultes constituent une population particulière en chirurgie valvulaire aortique. En effet, l'espérance de vie anticipée est plus longue chez ce groupe de patients. Le risque à vie de survenue de complications liées à la prothèse est donc plus élevé. Le substitut valvulaire aortique idéal doit permettre :

- d'éviter le risque de complications morbides liées à la prothèse et d'améliorer la survie.
- d'éviter la réintervention.
- le maintien d'une vie active avec une bonne qualité vie.

Ce substitut demeure inconnu à l'heure actuelle. Les options disponibles chez un jeune adulte avec une maladie aortique pour lequel il y a une indication chirurgicale incluent la prothèse mécanique et le substitut biologique (bioprothèse, homogreffe aortique et autogreffe

pulmonaire). Les avantages et inconvénients de chacun de ces substituts ont été discuté dans les chapitres précédents et seront résumés dans le tableau 2.

Dans le présent mémoire, nous avons choisi de définir le jeune adulte comme un patient de moins de 65 ans. Il s'agit d'une population qui a une espérance de vie de plus de 20 ans au moment de l'opération et donc une exposition prolongée aux risques de complications liée à la prothèse. Le choix d'un type de substitut aortique a donc un impact majeur dans le devenir de ces patients. Ainsi, la prothèse mécanique demeure la première option chez cette population, car elle permet de minimiser le risque de réopération à long terme, mais expose le patient aux complications d'une anticoagulation à vie et aux évènements thromboemboliques. De plus, les étiologies de la maladie valvulaire – majoritairement la bicuspidie aortique – sont différentes de celles rencontrées chez des adultes plus âgés (Figure 6). D'autre part, les jeunes adultes poursuivent une vie plus active après leur chirurgie (67 à 73% des patients ont repris leur emploi un an après la chirurgie (129)) et ont souvent un haut niveau d'activité physique comparé à la population plus âgée. Selon la loi de Gorlin (18), une augmentation du débit cardiaque à l'exercice entraînerait une augmentation du gradient transvalvulaire en présence d'une AVE constante (comme c'est le cas des substituts prosthétiques). Sachant que la mesure de ces gradients se fait toujours au repos, force est de se demander leurs niveaux chez le patient actif. Ce phénomène pourrait avoir une conséquence sur la persistance à long-terme d'hypertrophie ventriculaire gauche et donc possiblement sur la survie.

Kvidal et al. (130) ont analysé la survie à long terme chez plus de 2400 adultes qui ont subi un premier RVA (prothèses mécaniques et bioprothèses) avec un suivi moyen de 6 ans. Un constat intéressant de cette étude est que la survie chez l'adulte de moins de 70 ans était inférieure à celle d'une population générale avec un écart de survie de plus en plus important dans les strates de patients plus jeunes. En effet, les ratios du nombre de décès observés sur celui espérés étaient de 1.8, 2.7 et 4.5 pour les adultes respectivement de 61 à 70 ans, 51 à 60 ans et \leq 50 ans. De surcroît, la différence de survie avec la population générale augmentait plus on s'éloignait de la chirurgie initiale (maximale après 7 ans de suivi). Cette étude contraste avec le fait que le RVA dans le cas d'une sténose aortique était considéré comme curatif à long terme. Cela alimente notre hypothèse selon laquelle malgré une amélioration fonctionnelle après un RVA prosthétique, cette chirurgie chez l'adulte jeune demeure palliative, entre autres en raison d'une exposition prolongée aux risques de complications liées à la prothèse.

Plusieurs études ont tenté de rapporter les résultats à long terme après un RVA mécanique démontrant une survie à 10 ans limitée, variant entre 70 et 81% (80,131,132). Cependant, ces études incluait des adultes de tous groupes d'âge (incluant >70 ans). Elles incluait également des patients ayant subi des procédures concomitantes, principalement des pontages aorto-coronariens. Ce dernier est un facteur prédictif associé à un plus grand risque de complications à long terme (133,134). Ainsi, une étude de Lund et al. (135) a rapporté la survie à long terme chez un groupe de 650 jeunes patients (<70 ans) qui ont subi un RVA (98% de RVA mécaniques) avec comme indication principale une sténose aortique. La survie était inférieure à celle de la population générale. Cependant, lorsque les auteurs se sont intéressés au sous-groupe de patients avec une survie équivalente à celle de la population générale, l'absence de maladie coronarienne, d'hypertension artérielle préopératoire et la présence d'une fonction ventriculaire gauche préservée étaient des facteurs de risques prédictifs de meilleure survie à long terme. Ces patients démontraient aussi de faibles risques thromboemboliques, hémorragiques et cardiovasculaires à long terme. À notre connaissance, aucune étude n'a rapporté la survie à long terme d'un RVA mécanique isolé et électif dans le contexte d'une première chirurgie. L'étude de cette population est importante, car elle permettrait de mesurer l'impact du RVA mécanique sur les complications et la mortalité à long terme sans d'autres facteurs confondants potentiels (maladie coronarienne, multiples procédures valvulaires, réintervention et chirurgie urgente). Ce manque de données est d'autant plus problématique que d'autres substituts aortiques biologiques ont démontré une survie se rapprochant de celle de la population générale (123,124).

L'anticoagulation et la variabilité de l'INR ont un impact majeur sur la survie de patients porteurs d'une prothèse mécanique (136). Lorsqu'on considère les décès reliés à la valve, les études rapportent une majorité de décès secondaires à des événements thromboemboliques et hémorragiques (71,131,137). Néanmoins, une étude européenne rétrospective de Mokhless et al. (138) a étudié la survie et les complications à long terme d'une cohorte de jeunes adultes (18 à 60 ans) avec un RVA mécanique isolé bénéficiant d'une autogestion de l'anticoagulation par le patient. Ceci démontrait une survie observée comparable à celle espérée dans une population générale appariée pour l'âge et le sexe. Cette étude n'a rapporté aucun décès relié à la valve dans le groupe des patients porteurs d'une prothèse mécanique. L'autogestion de l'anticoagulation semblerait donc avoir un impact sur la survie après un RVA mécanique en réduisant probablement les décès reliés à la valve. Cette étude corrobore le fait qu'une haute variabilité de l'INR est un prédicteur indépendant de mortalité après un remplacement valvulaire mécanique

(136). Il faut toutefois souligner que le suivi moyen dans cette étude était uniquement de 6.3 ans, ce qui est possiblement trop court pour mettre en évidence des différences significatives de mortalité. Dans la majorité des études en effet, les courbes de survie observées et attendues commençaient à diverger environ 6-7 ans après la chirurgie.

Cette étude contraste avec les résultats préliminaires de l'étude randomisée PROACT (étude portant sur une anticoagulation moins agressive sur des prothèses mécaniques avec profil hémodynamique favorable [On-X]), qui rapporte des taux de saignements majeurs (1.48% par patient-année) et de décès reliés à la prothèse (0.74% par patient-année) non négligeables malgré un INR cible inférieur à celui d'une thérapie standard (1.5-2.5) et une autogestion de l'anticoagulation par la patient. Ainsi, le réel impact de l'anticoagulation sur la survie et les complications à long terme reste à déterminer. D'autre part, L'utilisation d'une anticoagulation orale a le potentiel de restreindre la qualité de vie des jeunes adultes. La prise quotidienne d'un médicament et les prises sanguines régulières nécessaires au maintien d'un INR thérapeutique sont des ajouts à la vie active du jeune adulte qui peuvent engendrer un certain inconvénient (139). En outre, elle nécessite un contrôle des habitudes alimentaires et une consommation mesurée d'alcool en raison d'une interaction avec la pharmacocinétique de la warfarine (140). De plus les activités physiques impliquant des contacts ou des risques de chute doivent être restreintes ou évitées en raison du risque de saignement. La survenue d'une complication liée à l'anticoagulation ou la peur de cette dernière peuvent diminuer la qualité de vie des patients sous anticoagulation orale (141).

Le premier objectif de ce mémoire est donc de décrire les résultats à long terme après un remplacement valvulaire aortique mécanique isolé chez le jeune adulte. Notre travail consistera d'abord en l'évaluation de la survie chez cette population, comparée à la population générale québécoise ajustée pour l'âge et le sexe. Nous décrirons ensuite les complications à long terme observées chez ces patients. Il s'agira d'établir une base de référence sur les potentielles implications à long terme d'un RVA isolé avec prothèse mécanique chez le jeune adulte dans une série consécutive et contemporaine selon les indications actuelles d'anticoagulation. Ce travail permettra d'évaluer l'efficacité de cette chirurgie chez ce sous-groupe de patients. Notre hypothèse de départ est que la prothèse mécanique est sous-optimale en terme de survie, du fait des complications et des limitations hémodynamiques liées à la prothèse.

	Prothèse mécanique	Prothèse biologique		
		Bioprothèse	Homogreffe	Autogreffe
Avantages	<ul style="list-style-type: none"> • Durable • Reproductible 	<ul style="list-style-type: none"> • Pas d'AC • Reproductible 	<ul style="list-style-type: none"> • Pas d'AC • Hémodynamie • Faible risque de TE • Faible risque d'endocardite 	<ul style="list-style-type: none"> • Pas d'AC • Hémodynamie • Valve vivante • Faible risque de TE • Qualité de vie
Inconvénients	<ul style="list-style-type: none"> • Risque TE • AC • Qualité de vie? 	<ul style="list-style-type: none"> • Réopération 	<ul style="list-style-type: none"> • Réopération • Donneurs 	<ul style="list-style-type: none"> • Réopération (risque sur deux valves) • Complexité chirurgicale

Tableau II: Avantages et inconvénients des différents substituts valvulaires aortiques chez le jeune adulte.

AC : anticoagulation TE : thromboembolies.

Chapitre 3 : La grossesse chez la patiente porteuse d'une prothèse valvulaire aortique.

3.1 Changements hémodynamiques durant la grossesse et hypercoagulabilité.

Plusieurs jeunes patientes sont en âge de procréer lorsqu'un remplacement valvulaire aortique est indiqué, et sont donc susceptibles de désirer une grossesse après la chirurgie. La grossesse est caractérisée par d'importants changements hémodynamiques causés par un état hyperdynamique. Ainsi, le débit cardiaque augmente et finit par atteindre vers la 20^e semaine de grossesse 1.5 fois le débit normal. Ce changement est la conséquence d'une élévation du volume d'éjection du ventricule gauche et à une accélération de la fréquence cardiaque de 15-20 battements par minute (142). De plus, la résistance vasculaire périphérique diminue tout au long de la grossesse avec comme conséquence une diminution de la post-charge du VG et de la pression artérielle. Cela serait dû à une relâche plus accrue d'un puissant vasodilatateur, l'oxyde nitrique (143). La grossesse implique une élévation de la masse tissulaire et de l'activité métabolique. On constate donc que la consommation d'oxygène, aussi bien au repos qu'à l'effort, augmente de façon significative (144).

La grossesse est aussi associée à un état d'hypercoagulabilité par diminution des agents anticoagulants et fibrinolytiques ainsi qu'une augmentation des agents procoagulants (145). En effet, on rapporte l'augmentation des facteurs de coagulation VII, VIII, X et XII (146), ce qui se traduit par une augmentation de 2 à 3 fois du risque d'accident thromboembolique d'origine veineux durant la grossesse (147). Contrebalancer cet effet par une anticoagulation efficace est un des enjeux majeurs chez les patientes porteuses d'une prothèse mécanique pour éviter la formation de thrombus au niveau de la prothèse. Il est donc nécessaire de discuter du plan d'anticoagulation et s'assurer de la compliance des patientes porteuses d'une prothèse mécanique.

3.2 Prothèse mécanique : anticoagulation durant la grossesse et évènements thromboemboliques.

3.2.1 La warfarine.

La warfarine traverse la barrière placentaire (148). L'exposition à cet anticoagulant est associée à un effet tératogène, particulièrement durant la 6^{ème} et la 12^{ème} semaine de grossesse où

l'organogénèse est à une étape cruciale. Une revue systématique de Chan et al. (149) rapporte des malformations congénitales dans 6 % des grossesses lorsque la warfarine est maintenue durant toute la grossesse, et une presque absence de celles-ci lorsqu'elle est substituée par l'héparine avant la 6ème semaine de grossesse. Le syndrome fœtal de la warfarine consiste en une hypoplasie nasale, une chondrodysplasie des épiphyses, un retard de croissance ainsi que des malformations cardiaques et neurologiques (150). Ainsi, plusieurs malformations structurales du système nerveux central, principalement une agénésie du corps calleux, sont rapportées lors d'une exposition à la warfarine pendant le deuxième ou le troisième trimestre de grossesse (150). Cependant, leur incidence serait moindre comparativement à une prise dès le 1^{er} trimestre (150). De plus, la warfarine est associée à un risque augmenté de prématurité et d'avortements spontanés. Il y a aussi un plus haut taux de saignement cérébral chez le fœtus, particulièrement si les forceps sont utilisés durant l'accouchement. Il est donc nécessaire de substituer la warfarine par l'héparine avant l'accouchement, généralement entre 35 et 36 semaines de gestation (151). Le risque de complications fœtales dû à la warfarine est dose-dépendant et serait moindre à des doses quotidiennes inférieures à 5 mg (152).

Par ailleurs, la warfarine est le régime d'anticoagulation le plus sécuritaire pour la mère (153)(154). En effet, elle est plus efficace dans la prévention des événements thromboemboliques chez les patientes porteuses de RVA mécanique comparativement à l'héparine (149). Un INR cible à 3 (entre 2.5 et 3.5) est recommandé chez les patientes enceintes porteuses d'une prothèse valvulaire mécanique (34). Par ailleurs, un INR cible à 2 (entre 1.5 et 2.5) serait raisonnable pour les patientes porteuses de substituts valvulaires aortiques mécaniques de nouvelle génération (155), dans le but d'atteindre des doses quotidiennes de warfarine plus faible associée à moins de complications foetales.

3.2.2 Héparine non fractionnée (HNF) et héparine de bas poids moléculaire (HBPM).

L'héparine de bas poids moléculaire (HBPM) et l'héparine non fractionnée (HNF) se fixent et activent l'antithrombine III. Il s'en suit une inactivation de la thrombine et d'autres facteurs de coagulations, principalement le facteur Xa, responsable de l'effet antithrombotique de ces médicaments. Contrairement à l'HNF, l'HBPM a une activité anti-Xa plus importante.

L'héparine ne traverse pas la barrière placentaire. Elle est donc sécuritaire pour le fœtus. Il en est de même pour l'HBPM qui démontre un taux de complications fœtal équivalent à une population générale sans anticoagulation (156). Cependant, l'héparine est considérée moins efficace que la warfarine pour prévenir la thrombose de prothèses et les événements thromboemboliques chez la mère. L'étude de Chan et al. (149) rapporte des accidents thromboemboliques moins élevés chez les femmes enceintes qui prennent une anticoagulation orale (3.9 %) versus celles auxquelles l'héparine (HNF) est administrée durant toute la grossesse ou pendant le premier trimestre uniquement (respectivement 33.3 % et 9.2 %). D'autres études ont démontré un risque thromboembolique se situant entre 12 et 24% durant la grossesse (51). L'HBPM a pour avantage de (1) causer moins de thrombocytopenie induite par l'héparine, (2) de provoquer moins de saignement pour un effet antithrombotique équivalent à l'HNF, (3) d'avoir un risque moins élevé d'ostéoporose à long terme et (4) d'offrir une pharmacocinétique plus prédictible (157). De plus, l'HBPM permet une administration sans ajustement chez une population générale. Par ailleurs, chez la femme enceinte, l'augmentation du volume circulant durant la grossesse et de ce fait de la filtration glomérulaire diminue la concentration sanguine maximale de l'HBPM (158). Son effet antithrombotique est donc moins prédictible et augmente le risque de thrombose chez les patientes porteuses d'un substitut valvulaire mécanique. Il est donc recommandé d'en ajuster la dose par la mesure de l'activité anti-Xa au moins une fois par semaine, qui doit se situer entre 0.7 et 1.2 U/L, 4 heures après la dose selon les recommandations (34). D'autres part, le risque de saignements avec l'HBPM est faible chez la femme enceinte. Une revue systématique de Sanson et al. rapporte un taux de saignement faible à 2.7% chez les patientes enceintes (156). Par ailleurs, comme l'HNF, l'HBPM demeure moins efficace que la Warfarine pour prévenir les événements thromboemboliques durant la grossesse avec un risque estimé à 7.1% par une revue systématique de Abildgaard et al. (159).

3.2.3 Régimes d'anticoagulation et recommandations.

Quatre régimes d'anticoagulation sont actuellement approuvés chez les patientes porteuses de prothèses mécaniques (34) :

- (1) HNF durant toute la grossesse.
- (2) HBPM durant toute la grossesse.

(3) Héparine (HNF ou HBPM) durant le premier trimestre suivi de la warfarine pour le restant de la grossesse.

(4) Warfarine durant toute la grossesse.

Le régime d'anticoagulation idéal demeure inconnu. Comme nous l'avons introduit, le choix de la stratégie d'anticoagulation est un difficile compromis entre **risque maternel** (surtout thromboembolique) et **foetal** (malformations). De manière intéressante, la société européenne de cardiologie recommande l'utilisation de la warfarine durant l'ensemble de la grossesse afin de protéger la mère du risque de thrombose observé avec l'héparine (154). Tel que nous le verrons dans notre étude, plusieurs régimes ont été appliqués chez notre cohorte au fil des années. Actuellement, l'approche de prédilection consiste à substituer la warfarine par l'HBPM durant le 1^{er} trimestre, suivi d'une reprise de la warfarine lors des 2^{ème} et 3^{ème} trimestres.

3.3 Bioprothèses et détérioration de la prothèse.

Les bioprothèses sont associées à un haut taux de réopération chez le jeune adulte. Cependant, elles évitent les complications de l'anticoagulation durant la grossesse. Les patientes enceintes porteuses d'une bioprothèse ont, en théorie, un risque moindre d'évènements thromboemboliques. Afin de permettre à ces dernières d'avoir des grossesses non compliquées, une stratégie souvent proposée est de remplacer la valve aortique malade par une bioprothèse, et par la suite d'implanter une prothèse mécanique lorsqu'une dysfonction de la prothèse se développe et que les grossesses sont complétées. L'hypothèse selon laquelle la grossesse accélère la détérioration structurelle de la bioprothèse reste non prouvée. Plusieurs études ont démontré une accélération de la détérioration des bioprothèses durant la grossesse (160–162), alors que d'autres, plus récentes, n'ont pas réussi à démontrer cette association (163–165).

3.4 Objectifs de ce mémoire.

La grossesse chez les patientes avec une prothèse valvulaire aortique est associée à un risque de mortalité élevé estimé entre 1 et 4% (158). De plus, une étude récente de Heuvelman et al. (166) rapporte que plus de la moitié des grossesses sont compliquées chez des patientes porteuses de substituts mécaniques ou biologiques. Le choix de la prothèse aortique peut donc avoir un impact majeur sur déroulement de la grossesse et les évènements indésirables maternels,

obstétriques et fœtaux. Très peu d'études se sont intéressées aux complications durant la grossesse chez les patientes porteuses d'un RVA isolé (159,161,167–174). Le petit nombre de grossesses inclus dans ces études ne permet pas de conclure sur le meilleur substitut aortique chez les jeunes patientes voulant avoir une grossesse après leur chirurgie.

Notre second objectif sera de déterminer le déroulement de la grossesse chez les patientes porteuses d'un RVA biologique ou mécanique. Il s'agira d'établir les complications maternelles, cardiaques et fœtales durant la grossesse chez ces patientes. Nous comparerons les résultats obtenus avec une prothèse mécanique et une prothèse biologique. Notre hypothèse de départ est que la prothèse mécanique est associée à un taux de grossesses compliquées plus important, étant donné le risque thromboembolique et hémorragique inhérent à l'anticoagulation et aux changements de régimes per-grossesse. Ces données sont importantes car elles permettront de mieux informer les jeunes patientes quant au risque réel associé à une grossesse en présence d'un substitut ou l'autre. A l'heure actuelle, la décision est prise conjointement avec la patiente, selon ses souhaits. Il n'en demeure pas moins que les patientes porteuses de RVA mécaniques sont généralement conseillées de ne pas tomber enceinte vu les risques de complications potentielles. La justification de cette approche demeure donc à confirmer.

Chapitre 4 : Article #1.

Long-Term Outcomes Following Elective Isolated Mechanical Aortic Valve Replacement in Young Adults

Long-Term Outcomes Following Elective Isolated Mechanical Aortic Valve Replacement in Young Adults

Ismail Bouhout, MSc¹, Louis-Mathieu Stevens, MD PhD², Amine Mazine, MSc¹, Nancy Poirier, MD¹, Raymond Cartier, MD¹, Philippe Demers, MD¹ and Ismail El-Hamamsy, MD PhD¹.

¹ Department of Cardiac Surgery, Montreal Heart Institute, Université de Montréal, Montreal, Canada.

² Department of Cardiac Surgery, Centre Hospitalier de l'Université de Montréal, Université de Montréal, Montreal, Canada

Word Count: 3911

Address for reprints: Ismail El-Hamamsy, MD, PhD, Department of Cardiac Surgery, Montreal Heart Institute, 5000 Belanger Street, Montreal, Quebec H1T 1C8, Canada. Tel.: 514 376-3330; Fax: 514 376-1355

ABSTRACT

Objectives: The aim of this study was to determine long-term survival and clinical outcomes following elective isolated mechanical aortic valve replacement in young adults.

Methods: We conducted a clinical observational study in a consecutive cohort of 450 consecutive adults under 65 years of age undergoing elective isolated mechanical aortic valve replacement (AVR) between 1997 and 2006. Patients with previous cardiac surgery, concomitant procedures and those undergoing urgent surgery were excluded. Follow-up was 93.3% complete with a mean follow-up of 9.1±3.5 years. The primary endpoint was survival. Lifetable analyses were used to determine age- and gender-matched general population survival. Secondary end points were reoperation and valve-related complications.

Results: Overall actuarial survival at 1, 5 and 10 years was 98±1%, 95±1% and 87±1%, respectively, which was lower than expected in the age- and gender-matched Quebec general population. Actuarial freedom from prosthetic valve dysfunction was 99±0.4%, 95±1% and 91±1% at 1, 5 and 10 years, respectively. Actuarial freedom from valve reintervention was 98±1%, 96±1% and 94±1% at 1, 5 and 10 years, respectively. Actuarial survival free from reoperation at 10 years was 82±2%. Actuarial freedom from major hemorrhage was 98±1%, 96±1% and 90±2% at 1, 5, and 10 years, respectively.

Conclusion: In young adults undergoing elective isolated mechanical AVR, survival remains suboptimal when compared to an age- and gender-matched general population. Furthermore, there is a low but constant hazard of prosthetic valve reintervention following mechanical AVR.

Keywords: aortic valve; cardiovascular surgery; mechanical prosthesis; young adult; survival.

Word count: 233

Ultramini Abstract

We conducted a study on early and long-term outcomes in 450 young adults undergoing isolated mechanical aortic valve replacement (AVR). Overall survival was lower than expected in an age- and gender-matched Quebec general population. At 10 years, there was a low but constant hazard of prosthetic valve reintervention.

Abbreviations

AVR	= aortic valve replacement
INR	= international normalized ratio
MAPE	= major adverse prosthetic events
MHI	= Montreal Heart Institute

INTRODUCTION

Aortic valve disease is one of the most common indications for surgery in patients under 65 years of age. However, the ideal aortic valve substitute remains unknown. This is partly due to the lack of data on long-term outcomes in this specific patient population. More importantly, most long-term studies of aortic valve replacement (AVR) include patients at higher risk (urgent operations, concomitant coronary revascularization, reoperations), which makes it more challenging to assess outcomes related to the actual procedure (71,175,176). Nevertheless, recent evidence has shown an excess long-term mortality in patients undergoing AVR when compared to an age and sex-matched general population, and this discrepancy was most pronounced in the youngest age group (130).

A longer life expectancy exposes young adults to a higher lifelong risk of prosthesis-related complications following AVR, most notably in the form of thromboembolic events, haemorrhage and reoperation. Bioprosthetic valves have limited long-term durability and therefore carry an inherent risk of reoperation in young adults. They nevertheless have a low thrombogenic risk and have the advantage of avoiding anticoagulation. In contrast, mechanical prostheses provide better long-term durability with low risk of prosthesis reintervention, and are thus often considered the option of choice in young adults with aortic valve disease (177). Nevertheless, mechanical prostheses carry a thrombogenic risk and therefore mandate long-term anticoagulation with an associated risk of major bleeding. Although, some studies have examined long-term results following AVR, few have focused on contemporary results of isolated mechanical AVR in young adults.

The aim of this study was to assess long-term survival in a contemporary series of consecutive young adults undergoing elective isolated mechanical AVR compared with the age- and gender-matched Quebec general population. The secondary objective was to describe the occurrence of long-term valve-related complications following AVR in this patient population.

MATERIAL AND METHODS

Patients

All patients under 65 years old undergoing AVR at the Montreal Heart Institute (MHI) between January 1997 and October 2006 were screened. Mechanical AVR was the procedure of choice in this patient population unless there was a specific contraindication for anticoagulation or because of patient preference. In total, 1158 patients were identified. Of those, 208 underwent

bioprosthetic valve replacement (18%, mean age 55 ± 10 years) and 950 underwent mechanical valve replacement (82%, mean age 53 ± 9 years). All patients were followed on a yearly basis by mail questionnaires and phone interviews at our institution's dedicated Valve Clinic. Patients undergoing emergency operation, concomitant procedures (including coronary bypass, other valve repair/replacement, ascending aorta replacement, Bentall procedure, annular enlargement procedures, Maze radiofrequency ablation and atrial or ventricular septal defect closure) and those with previous cardiac surgery were excluded (n=500 patients). The study population consisted of 450 consecutive patients undergoing elective isolated mechanical AVR. Preoperative baseline characteristics are presented in Table III. Mean age at surgery was 53 ± 9 (68% male). Aortic stenosis was the indication in 337 patients (75%), aortic regurgitation in 68 patients (15%) and mixed aortic disease in 45 patients (10%). The mean euroSCORE II(178) was $1.1 \pm 0.6\%$.

Operative Data and Anticoagulation Management

Implanted mechanical prostheses were distributed as follows: Carbomedics (Sorin Group, Milano, Italy) in 402 (89%) patients, St-Jude (St. Jude Medical, St. Paul, MN) in 35 (8%) and Medtronic Advantage (Medtronic, Minneapolis, MN) n=13 (3%). The mean aortic clamping time was 62 ± 15 minutes and the mean cardiopulmonary bypass time was 83 ± 20 minutes. Following surgery, anticoagulation therapy with warfarin was started in all patients on the second postoperative day. Close anticoagulation follow-up in specialized clinics was performed. Thirty patients (7%) received aspirin at discharge.

Follow-up and Data Collection

Following approval from our local ethics committee, all data were prospectively collected through the MHI valve clinic. Additional data were gathered from medical records. The follow-up period for this study ended in September 2012. Mean follow-up time was 9.1 ± 3.5 years (total follow-up 4099 patient-years, median follow-up 9.1 years). Follow up was 93% complete.

Reference population survival estimates were generated from publicly available Province of Quebec survival tables for each patient according to age and sex.

Outcomes

Outcomes were recorded according to the STS Guidelines for Reporting Mortality and Morbidity Mortality After Cardiac Valve Interventions (54). The primary outcome of this study was death from any cause and was divided into early mortality (30 days following surgery) and

late mortality. Secondary outcomes reported were prosthesis dysfunction including structural and nonstructural valve dysfunction, thromboembolic events (stroke, transient ischemic attack and noncerebral embolic events), endocarditis, valve thrombosis, and significant hemorrhage, which were defined as a major bleeding requiring hospitalization or transfusion. Major adverse prosthetic events (MAPE) included a composite of all the aforementioned outcomes. Causes of death were reported as valve-related, cardiac and non-cardiac.

Statistical Analysis

Continuous variables are presented as mean \pm standard deviation and categorical variables are reported as frequency (percentage). All outcomes were analyzed using actuarial methods. Patients were censored at the time of death or at the time of their last follow-up if the outcome of interest had not occurred. Expected survival of a sex and age matched population was obtained using the Hakulinen method (179).

Predictors of mortality were assessed using a multivariable logistic regression model. Variables screened as potential confounders were the preoperative baseline characteristics. All variables with a *P*-value <0.20 upon univariate analysis were considered as having a potential confounding effect. A non-automated variable selection was performed. Variables with a *P*-value <0.05 were retained in the multivariate Cox regression. Data were analyzed using SAS 9.3 (SAS, Inc, Cary, NC).

RESULTS

Early Complications

Thirty-day mortality was 1.1% (n=5). Causes of early death were myocardial infarction (n=2), endocarditis (n=1), malignant arrhythmia (n=1) and massive bleeding (n=1). New onset of atrial fibrillation or flutter was reported in 141 patients (31%). Postoperative bleeding (<48 h) requiring reintervention occurred in 23 patients (5%). Late pericardial effusion necessitating surgical drainage after anticoagulation start (48 hours to 30 days after surgery) was observed in 43 patients (10%). Although anticoagulation was started progressively on the 2nd postoperative day, INR rates were >3 in 47% of patients at the time of drainage. A pacemaker was implanted for AV block in 17 patients (4%). Stroke occurred in 7 patients (2%). Details on postoperative complications are summarized in Table III.

Long-Term Survival

Late mortality occurred in 58 patients (13%) during the follow-up period. The cause of death was valve-related in 31 patients (53%), cardiac-related in 10 patients (17%) and non cardiac-related in 17 patients (30%). Details on causes of late deaths are presented in Table IV. Actuarial survival rates at 1, 5, and 10 years were $98 \pm 1\%$, $95 \pm 1\%$ and $87 \pm 1\%$, respectively. At each time point, survival was lower than the age- and gender-matched general population of Quebec (Figure 17). Expected survival in the age-and-gender-matched general population was 99.6%, 97.6% and 94.2% at 1, 5, and 10 years, respectively.

On multivariate analysis, decreased preoperative left ventricular ejection fraction ($\chi^2=3.7$; $P=0.001$), decreased preoperative glomerular filtration rate ($\chi^2=0.25$; $P=0.002$), diabetes ($\chi^2=10.4$; $P<0.0001$), obesity ($\chi^2=7$; $P=0.008$), hypothyroidism ($\chi^2=7.7$; $P=0.007$) and asthma ($\chi^2=5.5$; $P=0.014$) were independent predictors of long-term mortality. Patient age at the time of surgery was not associated with late mortality. Indeed, actuarial survival for patients <50 years of age was $88 \pm 3\%$ at 10 years, which did not differ significantly from the rest of the cohort.

Prosthesis Dysfunction and Valve Reintervention

Prosthesis dysfunction was reported in 37 patients. All were non-structural valve dysfunction: 32 paravalvular leaks (86%) and 5 patient-prosthesis mismatches as determined by echocardiographic gradients (14%) (Table IV). There was no correlation between valve dysfunction and any specific valve type. Actuarial freedom from prosthetic valve dysfunction was $99 \pm 0.4\%$, $95 \pm 1\%$ and $91 \pm 1\%$ at 1, 5 and 10 years, respectively (Figure 18). Survival free from prosthesis dysfunction was $95 \pm 1\%$, $88 \pm 2\%$ and $79 \pm 3\%$ at 1, 5, and 10 years, respectively (Figure 19).

Reintervention was necessary in 26 patients. The main indication for reoperation was paravalvular leak (n=17, 65%). Other causes were endocarditis (n=4, 15%), prosthesis thrombosis (n=2, 8%), aortic root dilatation (n=2, 8%) and patient-prosthesis mismatch (n=1, 4%). Median interval between first and second intervention was 4.6 ± 3.8 years (range: 40 days to 11.9 years). Actuarial freedom from aortic valve reintervention was $98 \pm 1\%$, $96 \pm 1\%$ and $94 \pm 1\%$ at 1, 5, and 10 years, respectively (Figure 20). Survival free from valve reintervention was $95 \pm 1\%$, $89 \pm 1\%$ and $82 \pm 2\%$ at 1, 5 and 10 years, respectively (Figure 21). This was uniformly observed for patients younger and older than 50 years of age. Operative mortality associated with redo AVR was 15% (n=4). Three deaths occurred after emergent redo procedure for

endocarditis (n=2) and prosthesis thrombosis (n=1). One death was reported after elective redo surgery for paravalvular leak.

Thromboembolic and Major Bleeding Events

Forty-one thromboembolic events occurred in 39 patients. Of those, 21 were strokes (51%), 19 were transient ischemic events (46%) and one was a noncerebral embolic event (2%) (Table IV). Median interval to thromboembolic events was 2.2 years. Overall actuarial freedom from thromboembolism was $97 \pm 1\%$, $93 \pm 1\%$ and $91 \pm 2\%$ at 1, 5, and 10 years respectively (Figure 22).

Thirty-eight patients experienced at least one significant hemorrhagic event. Actuarial freedom from major hemorrhage was $98 \pm 1\%$, $96 \pm 1\%$ and $90 \pm 2\%$ at 1, 5, and 10 years, respectively (Figure 23).

Valve Thrombosis, Endocarditis, and Major Adverse Prosthetic Events (MAPE)

Three patients suffered from prosthesis thrombosis and 2 of them underwent reoperation. One patient died before reaching the hospital. Prosthetic valve endocarditis was reported in 10 patients (2%). Actuarial freedom from endocarditis was $98.6 \pm 0.5\%$, $98.1 \pm 0.6\%$ and $98.1 \pm 0.6\%$ at 1, 5 and 10 years, respectively.

Overall, actuarial survival free from MAPE was $92 \pm 1\%$, $82 \pm 2\%$ and $73 \pm 2\%$ at 1, 5, and 10 years, respectively (Figure 24).

DISCUSSION

The present study represents a contemporary series of consecutive young adults undergoing elective isolated mechanical AVR. In the current era with good long-term follow-up, the choice of an aortic valve substitute in young adults undergoing surgery for isolated aortic disease is a difficult decision. The ideal aortic valve replacement that combines durability, low risk of long-term complications and good long-term survival remains elusive. Because of their longer durability in young adults, mechanical prostheses represented the option of choice for these patients in our center.

Survival. The major finding from this study is that survival in this young adult population undergoing elective isolated mechanical AVR fails to match that of the matched general population. Despite surgical correction of aortic valve disease (stenosis in the majority of

patients), there is a continuing long-term relative death hazard in these young patients, which exceeds what would be expected in the general population. This is in accordance with Swedish data from Kvidal and et al. (130), reporting excess mortality in a study of more than 2,300 adults undergoing biological and mechanical AVR. This was particularly more pronounced in younger patients, with an observed/expected deaths ratio of 4.5 in young adults aged under 50 years of age. The current study highlights the fact that AVR for isolated aortic valve disease remains a palliative solution. This is also in concordance with a number of studies examining long-term outcomes following different aortic valve substitutes in young adults. Using the Hancock II bioprosthesis (Medtronic, Minneapolis, MN), David et al. reported 55% survival in patients under the age of 60 (and 30% freedom from reoperation) (180). Similarly, using the On-X mechanical prosthesis (On-X Life Technologies, USA), Chambers et al. reported a linearized rate of mortality of 2.2% per patient-year in a population of 214 isolated aortic valve replacements (181). These findings are in contrast with a series of studies recently published showing restoration of survival following the Ross procedure in young adults (123,124,127,182,183). Although this may be due in part to patient selection, it could be related to the suboptimal profile of mechanical prostheses, both at rest and with exercise. In young adults who are physically active, this exposes the left ventricle to persistent strain, potential fibrosis and decreased coronary flow reserve (184,185). Though this remains speculative, trying to understand the excess mortality observed in this patient population is important in order to improve long-term clinically relevant outcomes. An important issue, which warrants further investigation, pertains to the role of earlier surgical intervention in asymptomatic patients on long-term outcomes, including survival. Indeed, some recent studies suggest a potential benefit to earlier intervention in these patients (186). Though this may have had an impact on our study population, it is difficult to assess in a retrospective analysis. Furthermore, preoperative medical comorbidities were important predictors of long-term mortality. The impact of chronic illnesses should then be considered as potent contributor to the excess of mortality observed in this study population.

Long-term valve-related complications. In this cohort, survival free from major adverse prosthetic events (MAPE) was 73% at 10 years. Thromboembolic events and anticoagulation-related major bleeding were the most frequent valve-related complications observed in this study. Risk of thromboembolism, mainly in the form of cerebral embolic events, was similar to what has been reported in other studies with third-generation mechanical aortic valve replacement (0.9%/patient-year in the present study) (80,81,132). In addition, there was a significant long-

term risk of major bleeding. Previous studies have reported similar hazards of anticoagulation-associated major hemorrhage following mechanical AVR (1%/patient-year at 10 years in the present study) (80,81). The high occurrence of these complications despite a close INR follow-up might be, at least in part, explained by poor compliance to anticoagulation therapy in this young population. Data from Mokhles et al. (138) suggest that survival of young adults undergoing mechanical AVR with self-managed anticoagulation closely resembles that of the general population at a mean follow-up of 6.3 years. No valve-related deaths were reported in that series. Conversely, in the present study, more than half of the reported causes of late mortality were cardiac or valve-related. This highlights the potential benefit of self-managed anticoagulation in reducing valve-related events by optimizing INR control and thus minimizing the risks of anticoagulation inherent to the implantation of a mechanical prosthesis. Furthermore, recent data suggests that lower INR targets may result in lower rates of valve-related events. Indeed, interim data from the PROACT trial examining different anticoagulation regimen with the On-X prosthesis (On-X Life Technologies, USA) in a carefully selected and prospectively followed population (mean age 55 years), the rates of valve-related complications were significantly reduced in the lower (1.5-2.0) versus standard (2.0-3.0) anticoagulation cohorts. Nevertheless, the rate of major bleeding in the low anticoagulation group was 1.48%/patient-year and the rate of neurological events was 1.98%/patient-year. These outcomes do not differ significantly from those observed in our patient population. Thus, the impact of reduced anticoagulation targets remains to be fully determined. In the present study, bleeding and thromboembolic events were infrequent causes of death. However, the real occurrence of those events remains unknown, as a large proportion (24%) of death causes were undetermined.

The low but constant risk of prosthetic dysfunction and reintervention following isolated mechanical AVRs was another important observation of the present study. Paravalvular leak was the most common cause of valve dysfunction and reintervention. This form of non-structural valve deterioration is encountered in 1-5% of patients undergoing aortic valve replacement(77) and may have important long-term implications in young adults with mechanical prostheses, causing left ventricular dysfunction, hemolysis and exposing patients to potential reoperation. The Veteran Affairs randomized study (84) had previously reported a risk of reoperation similar to the one reported in the present study. Other studies (137,187) have reported lower risk of reintervention. Notwithstanding these discrepancies, risk of reintervention remains low in this population, especially when compared to young adults undergoing AVR with bioprostheses (84).

Nevertheless, the present study challenges the commonly held belief that mechanical prostheses are lifelong substitutes. The risk of valve reoperation should then be taken into account alongside the anticoagulation-related risks, in the decision-making process leading to the choice of a mechanical aortic valve substitute in young adults.

Limitations. Completeness of follow-up was 93%, which may have influenced results or caused underreporting of some valve-related events. This was mainly due to the long follow-up period in this young and mobile population, which introduced some loss to follow-up. In addition, the cause of death remained unknown in 24% of deceased patients, making definitive conclusions with regards to the causes of mortality in this young patient population more difficult. Although the majority of patients were closely followed in dedicated anticoagulation clinics, anticoagulation data during the follow-up weren't available. In addition, the target INR changed during the study period (from 2.5-3.5 to 2-3 as suggested by current guidelines). Thus, the impact of the target INR on our results is unknown.

CONCLUSION

Late survival in young low-risk adults (<65 years) undergoing elective isolated mechanical AVR is lower than expected in an age- and gender-matched general population. In the majority of cases, the excess mortality is cardiac or valve-related, confirming the fact that the choice of prosthesis in these patients can have major clinical implications. Furthermore, there is a low but constant hazard of prosthetic valve dysfunction requiring reintervention following mechanical AVR. Findings from this contemporary study should serve as a blueprint for informing young adults undergoing isolated AVR about potential long-term outcomes. In light of these findings, continued efforts are warranted to improve long-term results in this patient population.

Table III : Demographic characteristics and early complications of 450 young adults who underwent isolated mechanical aortic replacement.

Demographic data	N(%)
Age	
18-35	17(4)
35-50	111(25)
50-65	322(71)
Gender	
Men	304(68)
Cardiovascular risk factors	
Hypertension	169(38)
Diabetes	57(13)
Smoker:	129(29)
Dyslipidemia:	144(32)
NYHA:	
II	217(48)
III	182(40)
IV	13(3)
Etiology:	
Congenital	257 (57)
Degenerative calcification	117 (26)
Rheumatic	30 (7)
Subacute or resolved endocarditis	11 (2)
Others	35 (8)
LVEF (%)	
<40	35 (8)
40-55	55 (12)
>55	360 (80)
Indication:	
Aortic stenosis	337 (75)
Aortic regurgitation	68 (15)
Mixed aortic disease	45 (10)
Prosthesis:	
Carbomedic	402 (89)
St-Jude	35 (8)
Medtronic advantage	13 (3)
Early complications	N (%)
Atrial fibrillation/Flutter	141 (31)
Bleeding necessitating reoperation (<48h)	23 (5)
Late (<30 days) pericardial effusion requiring drainage	43 (10)
AV block necessitating pacemaker implantation	17 (4)
Acute renal failure	17 (4)
Stroke	7 (2)
Transient ischemic attack	5 (1)
Myocardial infarction	4 (1)

Table IV : Late causes of death and valve-related complications.

Cause of death	N(%)
Valve-related death	31 (53)
Reintervention	4
Thrombembolism	2
Massive haemorrhage	1
Valve thrombosis	1
Sudden unexplained, unknown death	20
Mediastinal infection	1
Endocarditis	2
Other cardiac death	10 (17)
Myocardial infarction	3
Heart failure	7
Non-cardiac (%)	17 (30)
Valve-related complications	N (%)
Major bleeding event	38(8)
Gastrointestinal	15
Cerebral	7
Thoracic	5
Musculoskeletal	3
Urologic	3
Other	5
Prosthesis dysfunction	37(8)
Paravalvular leak	32
Prosthesis patient mismatch (%)	5
Prosthesis thrombosis	3(0.1)
Endocarditis	10(2)
Thrombo-embolism	41(9)
Stroke	21
Transient ischemic attack	19
Systemic embolism	1
Valve reintervention	26(6)
Replacement	17
Repair	9

Figure Legends

FIGURE 17: Survival in young adults undergoing isolated mechanical compared to sex and age matched Quebec population.

FIGURE 18: Actuarial freedom from prosthesis dysfunction after mechanical isolated AVR in young adults.

FIGURE 19: Survival free from prosthesis dysfunction after mechanical isolated AVR in young adults.

FIGURE 20: Actuarial freedom from valve reintervention after mechanical isolated AVR in young adults.

FIGURE 21: Survival free from valve reintervention after mechanical isolated AVR in young adults.

FIGURE 22: Actuarial freedom from valve thrombo-embolic events after mechanical isolated AVR in young adults.

FIGURE 23: Actuarial freedom from valve-related significant haemorrhagic events after mechanical isolated AVR in young adults

FIGURE 24: Survival free from major adverse prosthetic events after mechanical isolated AVR in young adults.

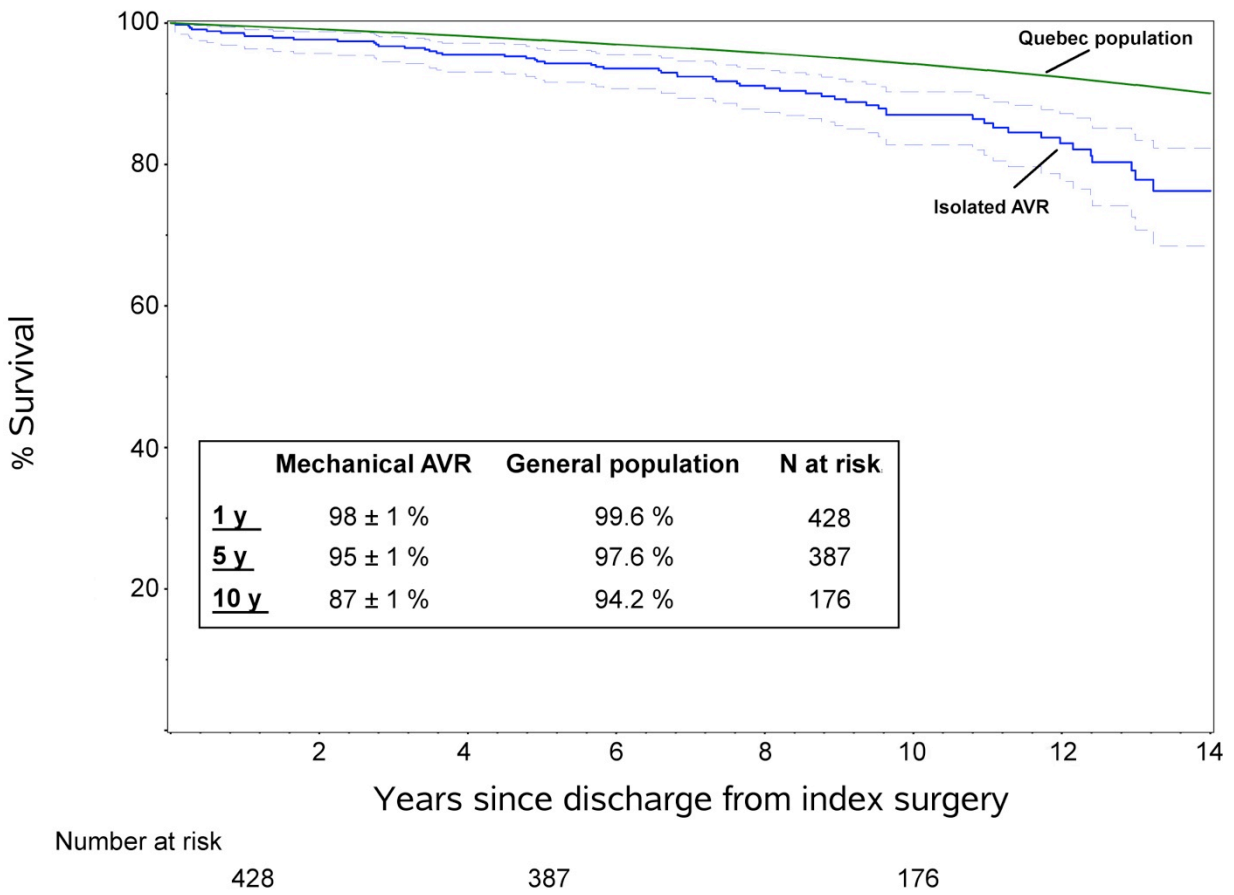


Figure 17 : Survival in young adults undergoing isolated mechanical compared to sex and age matched Quebec population.

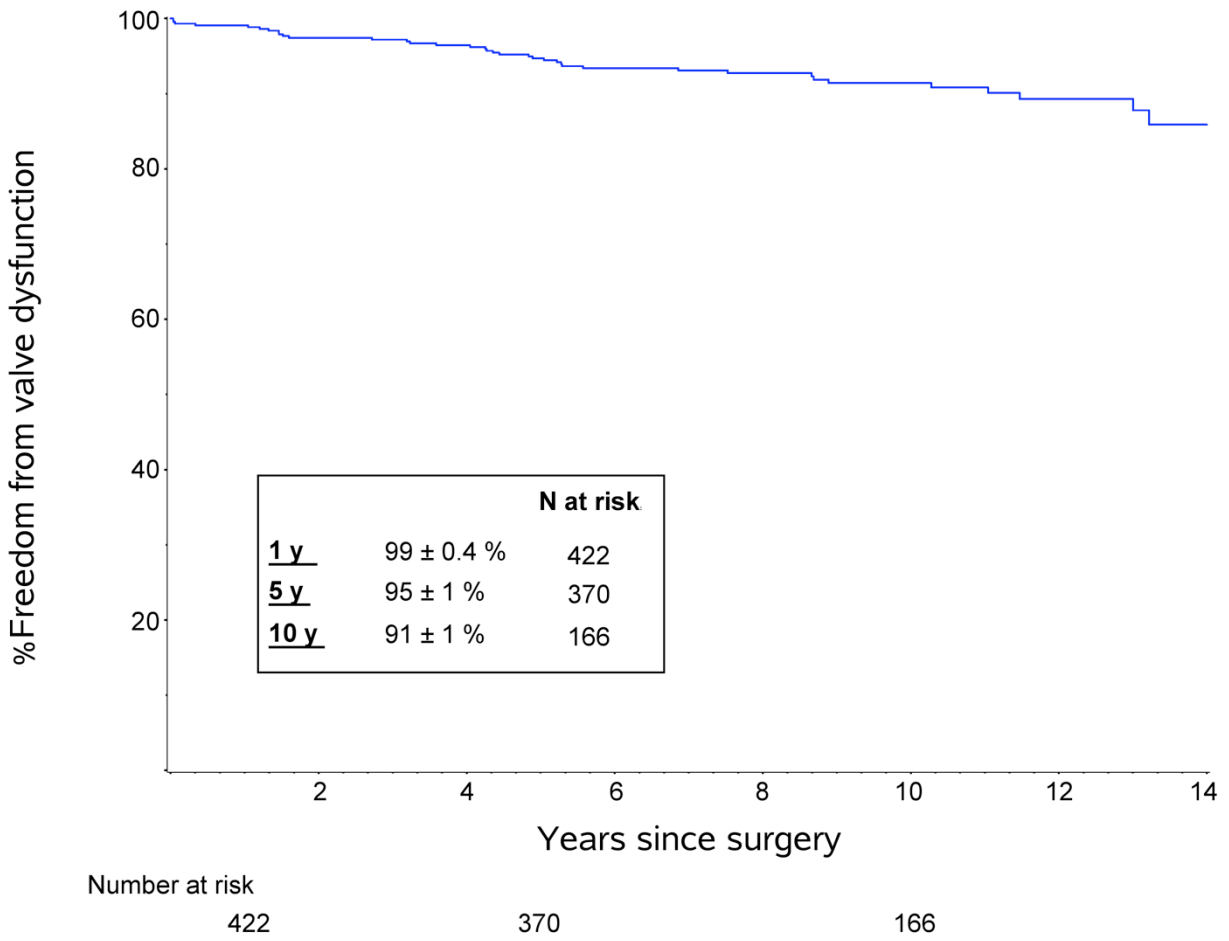


Figure 18: Actuarial freedom from prosthesis dysfunction after mechanical isolated AVR in young adults.

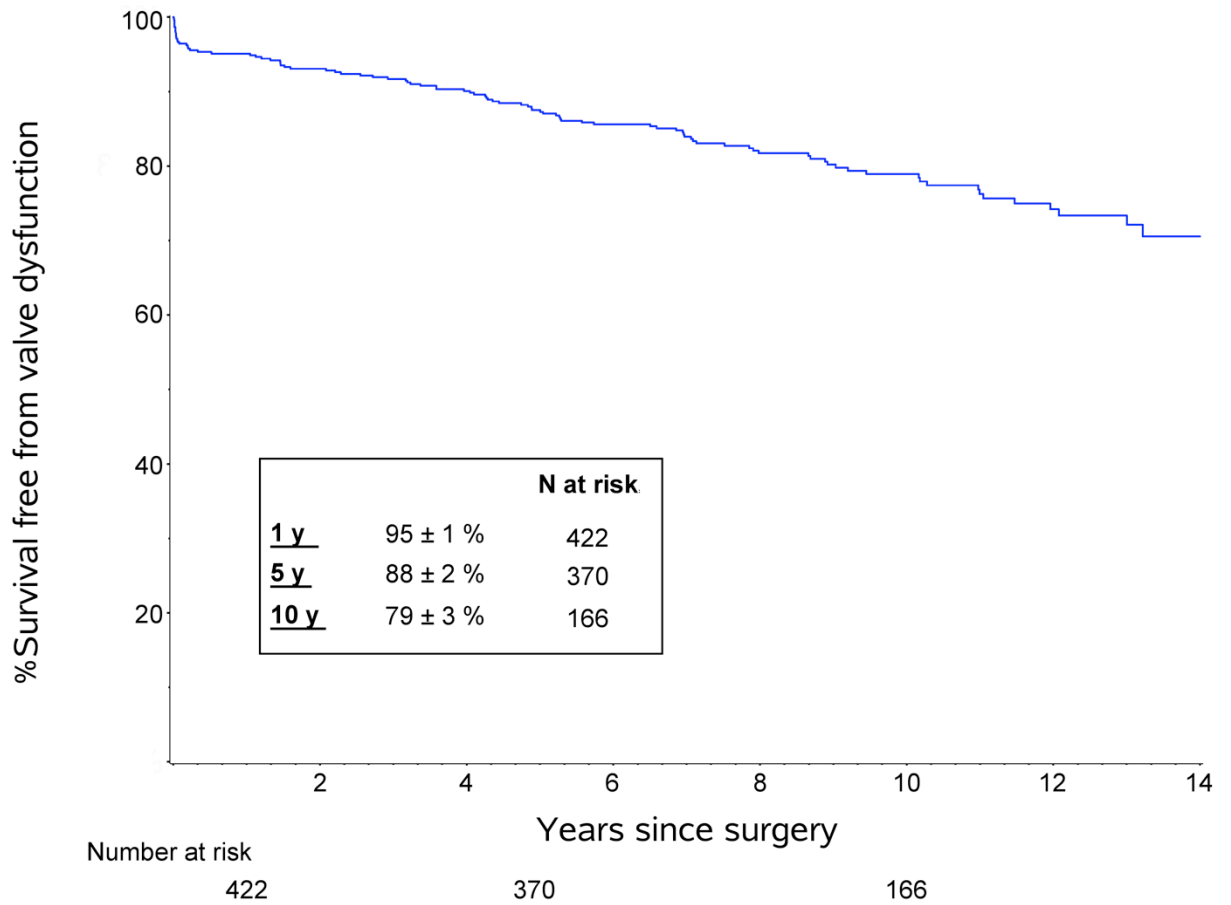


Figure 19: Survival free from prosthesis dysfunction after mechanical isolated AVR in young adults.

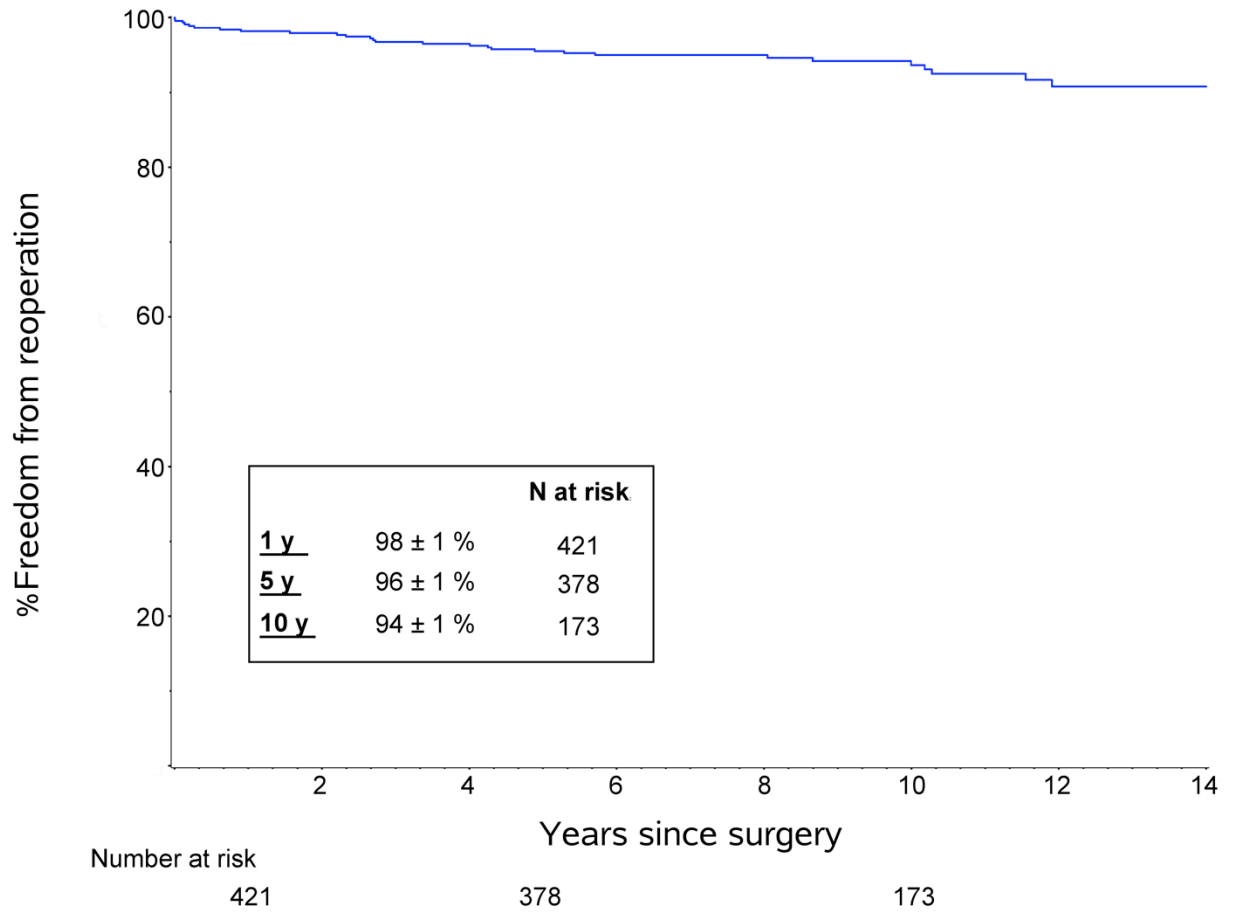


Figure 20 : Actuarial freedom from valve reintervention after mechanical isolated AVR in young adults.

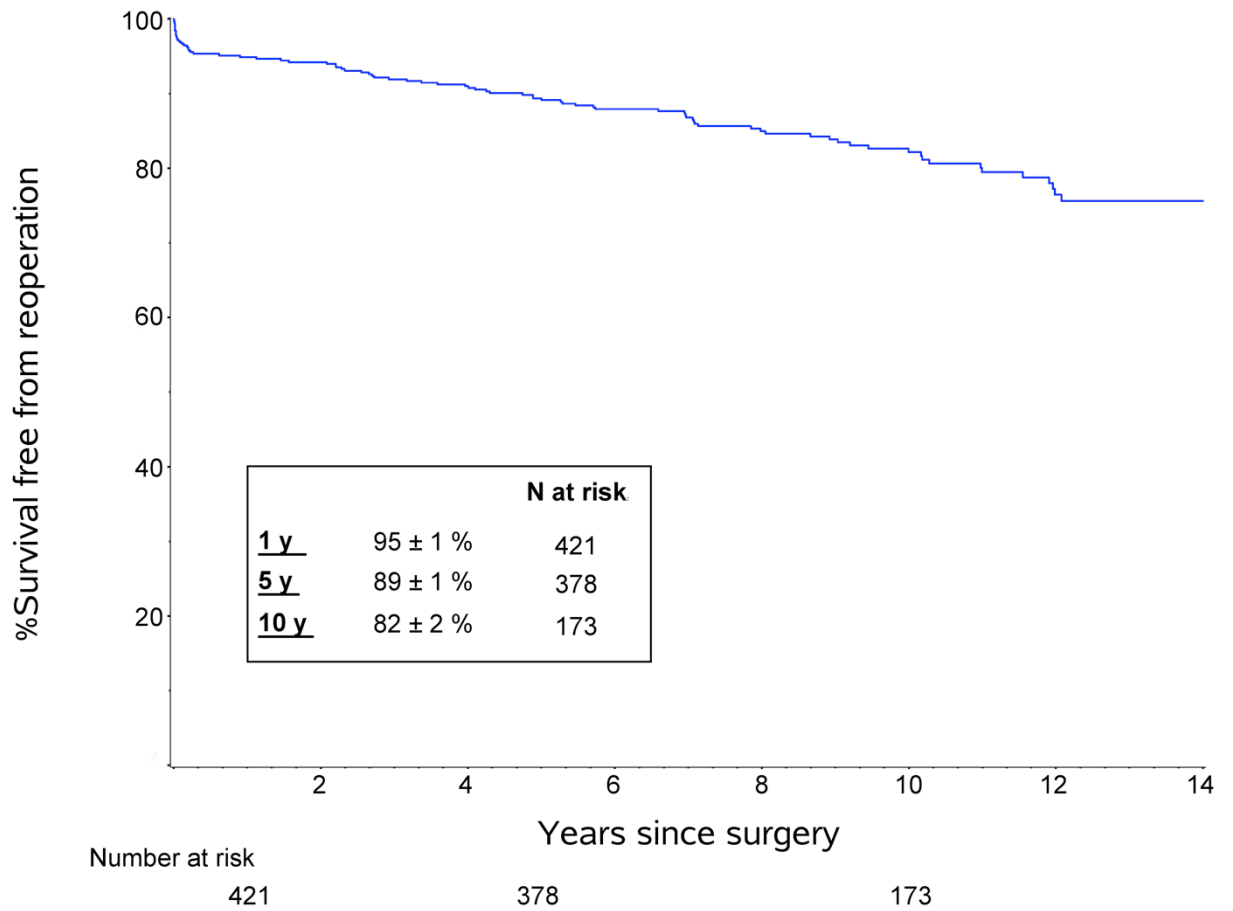


Figure 21 : Survival free from valve reintervention after mechanical isolated AVR in young adults.

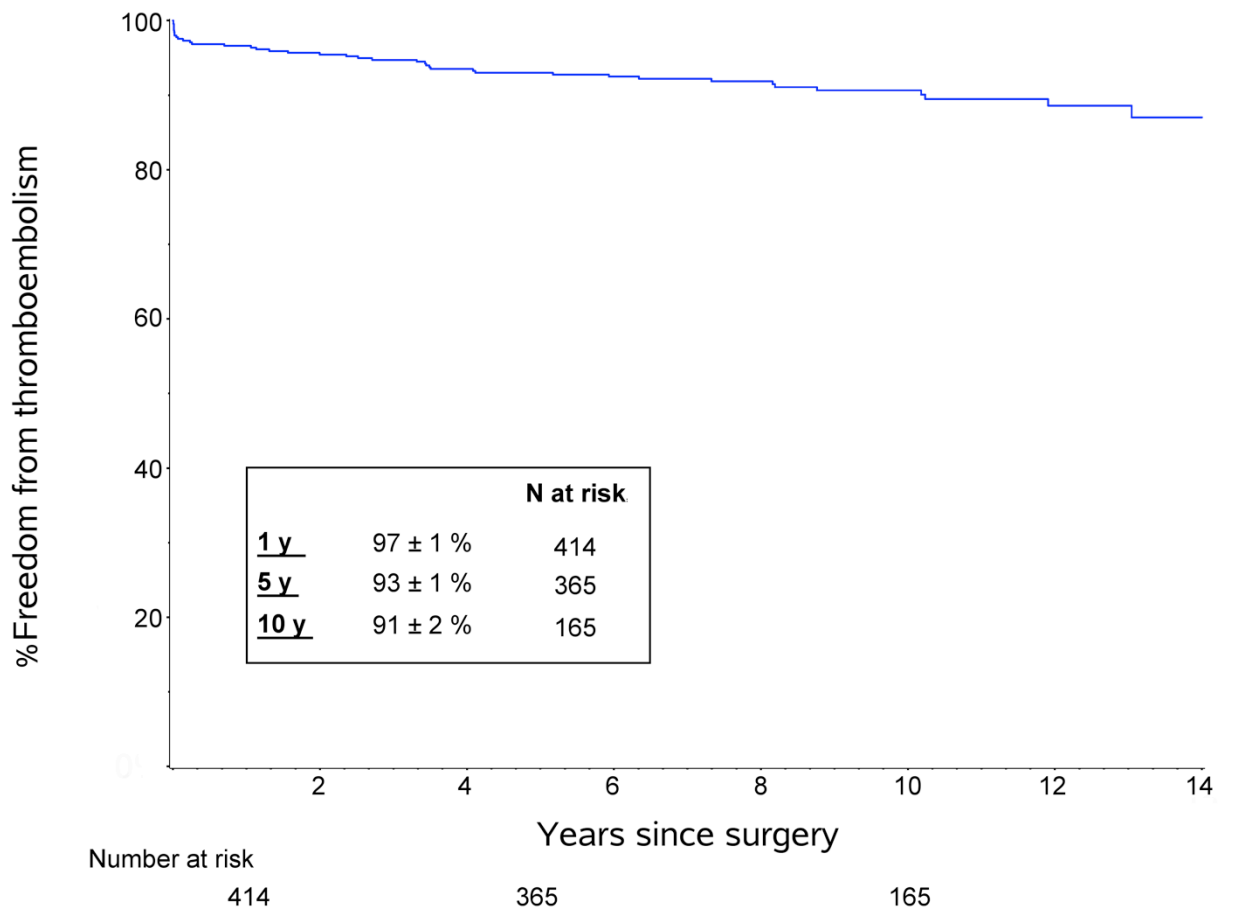


Figure 22: Actuarial freedom from valve thrombo-embolic events after mechanical isolated AVR in young adults.

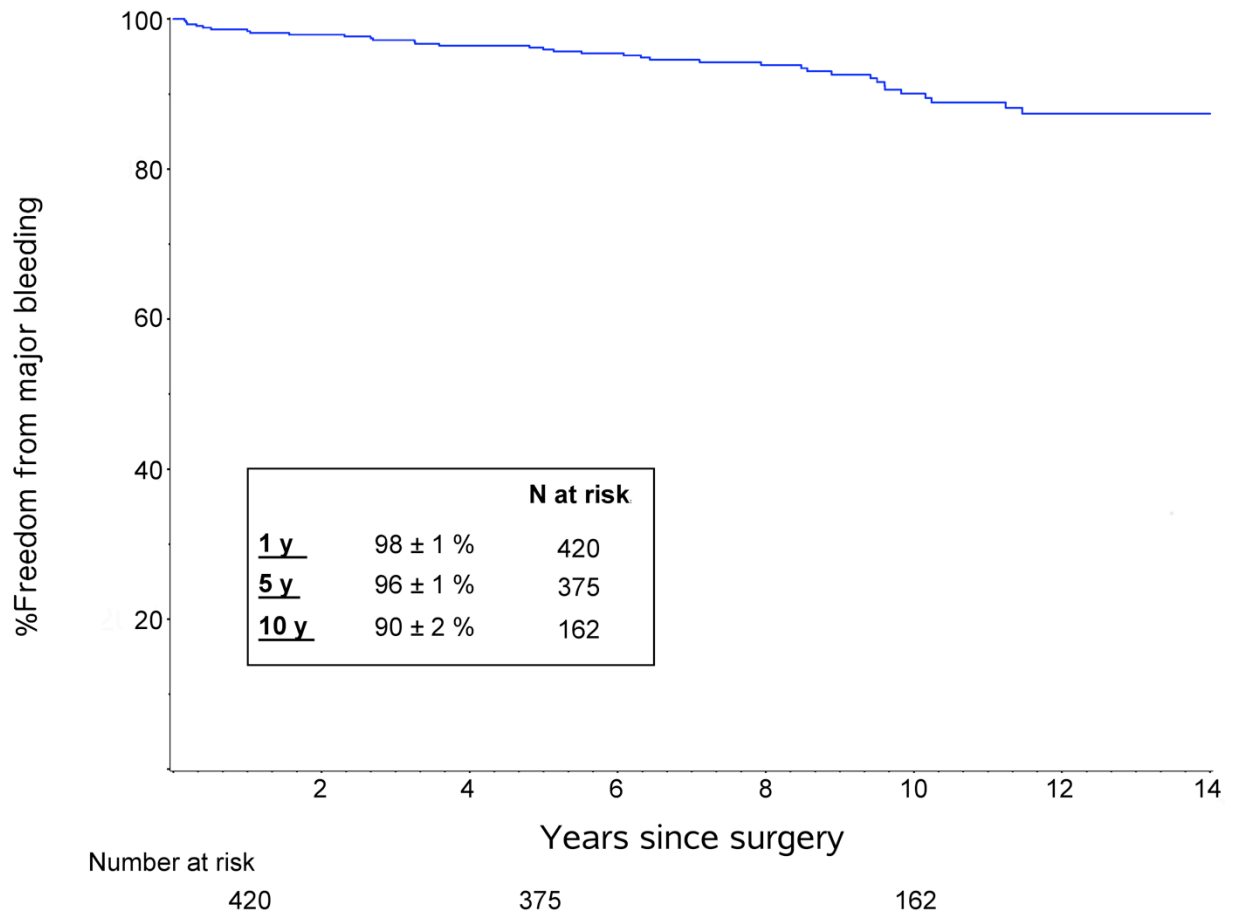


Figure 23: Actuarial freedom from valve-related significant haemorrhagic events after mechanical isolated AVR in young adults.

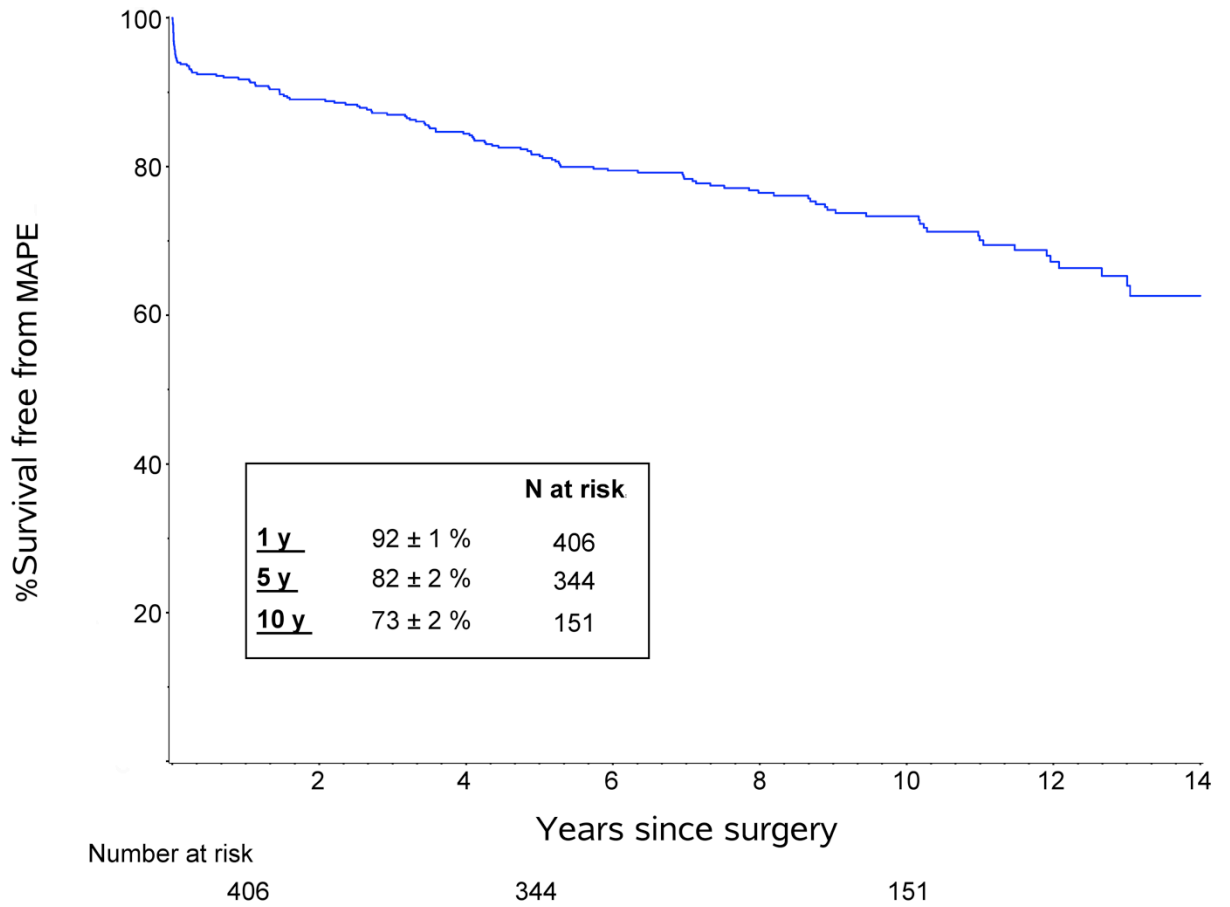


Figure 24 : Survival free from major adverse prosthetic events after mechanical isolated AVR in young adults.

Chapitre 5 : Article #2.

**Cardiac, Obstetrical and Fetal Outcomes During
Pregnancy After Biological or Mechanical Aortic Valve
Replacement.**

Cardiac, Obstetrical and Fetal Outcomes During Pregnancy After Biological or Mechanical Aortic Valve Replacement

Ismail Bouhout¹ MSc, Nancy Poirier¹ MD, Amine Mazine¹ MSc, Annie Dore² MD, Lise-Andrée Mercier² MD, Line Leduc³ MD and Ismail El-Hamamsy¹ MD, PhD

¹ From the Department of Surgery, Montreal Heart Institute, Université de Montréal, Montreal, Quebec, Canada.

² From the Department of Medicine, Montreal Heart Institute, Université de Montréal, Montreal, Quebec, Canada.

³ From the Department of Obstetric and Gynaecology, CHU Ste-Justine, Université de Montréal, Montreal, Canada.

Short title: Pregnancy-related outcomes after aortic valve replacement

Word count: 2530 words

Address for correspondence: Dr. Ismail El-Hamamsy, Department of Cardiac Surgery, Montreal Heart Institute, 5000 Belanger Street East, Montreal, Quebec, H1T 1C8. Tel.: 514-593-2511, Fax: 514-593-2157.

BRIEF SUMMARY

Little is known about pregnancy-related outcomes following different types of aortic valve replacement (AVR) procedures and there is a paucity of data to guide decision-making for women of childbearing age. The aim of this study is to assess pregnancy-related cardiac, obstetrical and fetal outcomes in women who had previously undergone AVR. Findings from this study suggest that pregnancies associated with mechanical prostheses are associated with a higher risk of cardiac and obstetrical adverse events.

ABSTRACT

Aim: The aim of this study is to assess pregnancy-related cardiac, maternal and fetal outcomes in women who underwent aortic valve replacement (AVR).

Methods: From 1978 to 2011, 67 women under 40 years of age underwent 74 isolated AVRs (n=52 mechanical prostheses and n=22 bioprostheses). All patients were prospectively followed at our dedicated valve clinic. Patients with Turner syndrome, multiple valve replacement, previous hysterectomy and/or tubal ligation were excluded. Cardiovascular, obstetrical and fetal outcomes were gathered from medical records and telephone interviews.

Results: A total of 27 pregnancies (bioprosthetic AVR, n=20 and mechanical AVR, n=7) were reported in 14 patients. In the bioprosthetic AVR group, the following adverse events occurred: hospitalizations for syncope (n=2), 1 prosthetic valve deterioration following pregnancy necessitating reintervention 6 months post-partum (n=1), 9 miscarriages (n=9) and preterm birth (n=1). In the mechanical AVR group, the following adverse events occurred: embolic myocardial infarctions with a decrease in systolic function (n=2; one pregnancy was terminated and one was completed), miscarriage (n=1), postpartum bleeding (n=1), urgent caesarean for placental abruption (n=1) and preterm birth (n=1).

Conclusion: Findings from this study suggest that pregnancies in women with mechanical AVRs are associated with a higher risk of cardiac and obstetrical adverse events. Thus, from this limited cohort, it appears that pregnancies in women with bioprostheses are safer than with mechanical AVRs.

Keywords: Pregnancy ▪ aortic valve ▪ surgery

INTRODUCTION

Little is known about pregnancy-related outcomes following different types of aortic valve replacement (AVR) and there is no clear data to support a consensus on the ideal aortic valve substitute for women of childbearing age. Significant cardiovascular physiological changes occur during pregnancy that can affect prosthetic performance. Plasma volume and cardiac output increase progressively from the first to the third trimester of gestation with a significant decrease in systemic vascular resistance, resulting in a hyperdynamic circulation (188). In addition, pregnancy is associated with a hypercoagulable state, which places women with mechanical aortic prostheses at higher risk of thromboembolism and prosthetic valve thrombosis (145).

Furthermore, warfarin, which crosses the placental barrier, is associated with teratogenicity in up to 6% of foetuses (189). Though the use of heparin is not associated with teratogenicity, it remains less efficient in preventing prosthesis-related thromboembolic events (149). On the other hand, bioprosthetic valves have the advantage of not requiring anticoagulation. Young women may however experience a more rapid prosthetic valve deterioration due to the higher hemodynamic load during pregnancy, therefore, potentially at higher risk of early reoperation (160,190), although recent studies have failed to demonstrate this association (163–165). These different considerations must be taken into account when counselling young women with aortic valve disease on the best aortic valve substitute. A number of reports have previously been published but have been inconclusive, mainly due to the very small number of pregnancies per study (167–172).

The aim of this study was to determine the cardiac, obstetrical and fetal-related outcomes during pregnancy in female patients who had previously undergone bioprosthetic or mechanical AVR.

MATERIEL AND METHODS

Population

From 1978 to 2011, a total of 111 female patients less than 40 years of age underwent AVR at the Montreal Heart Institute (MHI). Patients with double valve replacement (n=14), Turner syndrome (n=4), hysterectomy (n=7) or tubal ligation prior to surgery (n=19) were

excluded from this study. In total, 67 patients who underwent 74 AVRs were included in this study (Figure 25): 52 mechanical prostheses (70%) and 22 bioprostheses (30%). Each reoperation in an eligible patient was considered a new period of follow-up. All patients were prospectively followed in a valve-dedicated clinic. Patients scheduled for AVR were informed of the increased maternal and fetal complications related to the use of anticoagulants with mechanical prostheses as well as the risk of accelerated valve degeneration with bioprostheses. Ultimately, the choice of prosthesis was mostly patient-driven.

A total of 27 pregnancies were reported in 14 patients (Table V). Nine patients had bioprostheses (7 Carpentier-Edwards pericardial valve, 2 aortic homografts) and 5 had mechanical prostheses (2 Carbomedic, 2 St-Jude and 1 Bjork-Shirley). Median age at valve replacement was 23.5 years (range: 15 to 37 years) and median age at pregnancy was 28 years (range: 18 to 39 years). All pregnant patients were followed at a specialized high-risk pregnancy clinic.

Anticoagulation protocol

The anticoagulation regimen evolved over the study period. From 1978 to 1988, subcutaneous unfractionated heparin (UFH) was used throughout the entire pregnancy (n=1). From 1988 to 1997, low molecular weight heparin (LMWH) was introduced as soon as pregnancy was confirmed and maintained throughout, with anti-Xa levels adjusted appropriately (n=5). From 1997 onwards, LMWH is administered until the end of the first trimester, followed by oral warfarin. None of the patients with bioprostheses required or were given anticoagulation. No patient was receiving aspirin during pregnancy.

Data Collection

Demographic and surgery-related information were collected from medical records and the valve-dedicated clinic database. Specific pregnancy outcomes were assessed by phone using a specific structured questionnaire. Nine (13%) of 67 patients were lost to follow-up immediately after surgery. Follow-up was however complete for the remaining 58 women. Approval was obtained from our local ethics committee.

Adverse events occurring up to 6 months after delivery were included. Adverse events were defined according to the ESC Guidelines on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy (154), as well as previously published literature pertaining to this topic. **Cardiac events** were defined as significant deterioration in functional class during pregnancy without recuperation, thromboembolic events (stroke, transient cerebral ischemia, and embolic myocardial infarction), new arrhythmia onset and hospitalisation for a cardiac condition during pregnancy. **Obstetrical events** were defined as pre- or postpartum haemorrhage, gestational hypertension with or without pre-eclampsia, urgent caesarean section, pregnancy termination and spontaneous abortion (pregnancy lost before 20 weeks of gestation). **Fetal events** were defined as fetal death (≥ 20 weeks of gestation), neonatal deaths (within 30 days postpartum), malformations, preterm birth (< 37 weeks' gestation), low birth weight (birth weight $< 10^{\text{th}}$ percentile) and intra-uterine growth restriction. In anticoagulated patients with aortic valve substitutes, abnormal uterine bleeding treatment with hysterectomy or endometrial ablation was also reported.

Data Analysis

Continuous variables were expressed as mean \pm standard deviation. Categorical variables were expressed as frequencies and percentages. No statistical analysis was performed in pregnancy outcomes considering the small number of pregnant patients identified. Data analysis was performed using Statistical Package for Social Sciences (SPSS) v20 (Chicago, IL, USA).

RESULTS

Of the 27 pregnancies in 14 women, 15 (56%) were brought to term at a median maternal age of 28 years (range 18 to 39 years), 10 (37%) ended in a miscarriage and 2 (7%) were terminated. The follow-up for the completed pregnancies was 100% complete. Results are summarized in Table V.

Pregnancy outcomes after mechanical AVRs: Seven of the 27 pregnancies (26%) occurred in 5 patients with mechanical prostheses. Of those, 4 (57%) were completed (Table VI).

Obstetrical Events

Median gestational age of completed pregnancies was 38 weeks (range: 34 to 39 weeks). Three patients (75%) delivered vaginally and one (25%) had caesarean section.

Of the 7 pregnancies, a total of 6 obstetric events were reported in 4 patients. There was one miscarriage. This patient had been switched to LWMH regimen at 6 weeks and pregnancy was lost with a suspected heparin-induced thrombocytopenia at 7 weeks. Two pregnancies were terminated: one following an embolic infarction and the other after medical advice on risks of pregnancy with a mechanical prosthesis. Two obstetric bleeding events occurred in the same anticoagulated patient: one postpartum bleeding following a first delivery necessitating dilatation and curettage and one ante-partum bleeding caused by placental abruption at 34 weeks of pregnancy with the need for urgent caesarean section.

Cardiac Events

A total of 3 cardiac events were observed in one completed and one aborted pregnancy. Two embolic myocardial infarctions were reported in 2 patients (40%) with a subsequent decrease in ejection fraction. The first one occurred at 14 weeks of pregnancy following a 24-hour interruption of anticoagulation (LMWH) for an amniocentesis. The mechanical prosthesis was implanted one year prior to this event. Post-infarction left ventricular ejection fraction was 37% with a functional deterioration (from NYHA class I antepartum to NYHA class III postpartum). The pregnancy was terminated during the hospital stay because of hemodynamic instability requiring counterpulsation and use of amiodarone and angiotensin-converting enzyme inhibitors. The second myocardial infarction occurred 3 months after delivery with resumption of oral contraceptives while the patient was on oral anticoagulation (INR = 1.5). The valve had been implanted 9 years earlier. Control echocardiogram showed a decrease in ejection fraction to 40%.

Fetal Events

Median birth weight was 2775 g (range: 2580 to 2892 g). One preterm birth for placental abruption was reported at 34 weeks of pregnancy. The newborn survived without

complications. No fetal malformations or growth restrictions were observed. There were no fetal or neonatal deaths.

Pregnancy outcomes after bioprosthetic AVRs: Twenty of the 27 (74%) pregnancies occurred in 9 patients who underwent prior bioprosthetic AVR (Table VII).

Obstetrical Events

Median gestational age of completed pregnancies was 39 weeks (range: 31 to 41 weeks). All patients delivered vaginally.

Of the 20 pregnancies, 9 (45%) ended in a miscarriage in 5 patients. No specific etiology was identified for the 4 women; however, one patient had 4 spontaneous abortions attributed to alloimmunisation. This patient had an aortic homograft implantation that had required a number of postoperative transfusions one year prior to her first pregnancy. One patient developed gestational hypertension without preeclampsia. Delivery was at term and uncomplicated.

Cardiac Events

A total of 4 cardiac events occurred in 2 completed pregnancies (18%), including one case of accelerated structural valve deterioration. One patient was hospitalized twice for two separate episodes of syncope during a second pregnancy. No arrhythmia was documented and the mean aortic gradient was 30 mmHg (26 mmHg before pregnancy). During the postpartum period, her NYHA functional class went from II to III and mean aortic gradient rapidly increased to 66 mmHg. She therefore underwent redo AVR 6 months postpartum, 7.5 years after bioprosthetic AVR. The valve was replaced with a mechanical prosthesis.

No thromboembolic events were encountered in this cohort.

Fetal Events

Median birth weight was 2772 g (range: 2053 to 4139 g). One premature birth at 31 weeks was reported in a patient with an aortic homograft (the same patient that had experienced recurrent spontaneous abortions), with a low birth weight (2053 g). An erythroblastosis fetalis was suspected and the delivery was induced. The newborn survived

without complications. No fetal malformations or growth restrictions were observed. There were no fetal or neonatal deaths.

DISCUSSION

Aortic valve replacement in women who might contemplate pregnancy is a complex clinical dilemma and the ideal substitute remains unknown for this patient population. Current guidelines (34) suggest integrating patients' preferences in the decision-making process. In order to do so, cumulative data about pregnancy hazards are essential, but unfortunately lacking in the literature.

Anticoagulation management represents a particular challenge in pregnant patients as warfarin is associated with a higher risk of fetal malformation and pregnancy loss (34) while heparin is less efficient in preventing thromboembolic events (149). Four regimens are suggested for women with an aortic mechanical prosthesis (34): (1) UFH throughout pregnancy (2) LMWH throughout pregnancy (3) LMWH or UFH until 13 weeks of pregnancy reverted to warfarin until delivery and (4) warfarin throughout pregnancy (especially if at very high risk of thromboembolism). The European Society of Cardiology recommends the latest option considering the higher risk of thromboembolic events and prosthetic thrombosis associated with heparin (154). Current evidence suggests that using warfarin during the whole length of the pregnancy provides the best protection for mothers (153,154) and the risk of embryopathy is low when doses are under 5 mg daily (191). In our center, the second regimen was proposed to all women with a mechanical prosthesis when pregnancy is planned or confirmed until 1997. One patient received subcutaneous unfractionated heparin before LMWH was introduced at the end of the 1980s. Since 1997, option 3 is proposed to pregnant patients with mechanical substitutes. One patient was planned to receive this anticoagulation regimen but had a myocardial infarction and subsequently a therapeutic abortion before the switch to oral anticoagulation.

Two myocardial infarctions were observed in the pregnant women with mechanical valves and resulted in a significant decrease in systolic function in both patients. These were diagnosed using standard criteria (ECG, serum troponin levels and coronary angiograms). Though one patient in the mechanical valve cohort had a Bjork-Shiley valve, she did not present any thromboembolic complications during or after pregnancy. Of note that all patients

contemplating pregnancy received counselling about maternal and fetal risks with a mechanical aortic prosthesis and advised that the safest option remained to avoid pregnancy. When pregnancy occurred nonetheless, LMWH was used to prevent the teratogenicity and bleeding risk associated with warfarin. Thromboembolic events have previously been reported in 4 to 22% of pregnant patients treated with LMWH (159,169,174,192). Most of these events however, were cerebrovascular events, rather than myocardial thromboembolisms. It is difficult to explain their incidence in our cohort because of the small sample size, and no clear pattern or predisposing factors emerge from the case analyses.

Antepartum and postpartum bleeding is a significant obstetrical complication of pregnant patients with aortic mechanical prostheses. The incidence of bleeding in this study corresponds to that reported by McLintock et al. (192) who observed antepartum and postpartum bleeding in 17 % and 33% of patients, respectively. Thus, the rate of thromboembolic and bleeding events in our cohort of pregnancies in the presence of aortic mechanical prostheses, confirms the high risk of cardiac and obstetrical events in these patients, even when patients are closely followed in specialized high-risk pregnancy clinics.

Patients with bioprostheses had less cardiac complications during pregnancy. No thromboembolic events were reported. However, there was one case of accelerated structural valve deterioration (SVD) early post-partum. One patient required redo AVR 6 months after delivery because of a failed prosthesis, characterised by a rapidly increasing gradient (30 mmhg during pregnancy versus 60 mmhg 3 months post-partum). The valve had been implanted 7.5 years earlier when the patient was 19 years old (96). This rapid unexplained deterioration is highly suggestive of accelerated SVD. This has previously been observed after pregnancy in some reports (160,190). However, more recent studies have failed to find an association between pregnancy and accelerated structural prosthesis dysfunction, particularly when controlling for the age impact on structural prosthesis deterioration(163–165).

The rate of spontaneous abortions reported in the bioprosthesis group (45% of all pregnancies) is higher than what is described in the Canadian population (22%) (193). In our cohort, these events were more frequent in patients with bioprostheses than patients with mechanical valves (14%). This result is however largely accounted for by one patient who had 4 spontaneous abortions following aortic homograft implantation and multiple transfusions, highlighting the risk of alloimmunisation with homografts and blood transfusions. Although

homograft implantation results in better hemodynamic results, the higher transfusion risk compared to standard AVR should be taken into account prior to surgery (112). In a recent study looking at pregnancy following AVR in the Danish population, a higher rate of spontaneous abortions was also observed in women with heart valve substitutes (167). Similarly, spontaneous abortions were observed more frequently in patients with mechanical prostheses in a study by Shannon et al. (194) Though age at pregnancy may potentially influence outcomes, this could not be determined in this study because of the small sample size and the fact that only one patient was ≥ 35 years old at the time of pregnancy.

Although not the specific aim of this study, one incidental finding was the high rate of patients with a mechanical AVR who had to undergo a hysterectomy or endometrial ablation because of anticoagulation-related bleeding events in their pre-menopausal years, thus making them functionally unable to become pregnant (195,196). Indeed, 6 patients from the initial cohort of mechanical AVR patients (12%) underwent hysterectomy or endometrial ablation as definitive treatment for abnormal uterine bleeding. Median age at hysterectomy (38 years) was lower than what is reported in the Canadian population (48.5 years) (197) therefore reducing their number of potential child-bearing years. Though not a pregnancy-related event per se, this anticoagulation-related complication should nonetheless be taken into account when counselling young pre-menopausal patients regarding aortic valve substitutes.

As a result of these observations and data in the literature, however sparse, the Ross procedure has become our favoured approach in young female patients since 2011. This procedure has the advantage of avoiding anticoagulation, provides excellent hemodynamics and less structural valve deterioration when compared to bioprostheses, especially in the young (198). A study by Dore et al (172) documented 14 complication-free pregnancies in 8 patients who had undergone the Ross procedure, suggesting that this operation represents an excellent option in women with an indication for AVR who might contemplate pregnancy.

LIMITATIONS

Although limited by the small sample size, this study is nevertheless one of the largest series of pregnancies after isolated AVR. The limited number of pregnancies is due to a number of factors, including the small cohort of women of childbearing age requiring AVR and the fact that women with mechanical prostheses were advised against conceiving or

encouraged to have their children before surgery whenever possible. Nonetheless, despite the relatively small sample size, this study highlights the potential hazards, especially in patients with mechanical AVRs.

CONCLUSION

In conclusion, this study suggests that pregnancy in women following mechanical prosthetic AVR is associated with a higher risk of cardiac and obstetrical adverse events compared to those with previous bioprosthetic AVR. In addition, despite the small numbers, the severity of cardiac events was more pronounced in patients with a mechanical prosthesis. Clinicians should therefore be aware of both pregnancy-related risks and that of anticoagulation before menopause when counselling women of childbearing age with aortic valve disease. This report reiterates the need to define clearer guidelines for the management of aortic valve disease in this specific patient population.

Funding Sources: None

Disclosures

The authors have no conflicts of interests to disclose.

Tables and Figures

Figure 25 Flow chart of study population

Table V Perioperative characteristics of female patients who became pregnant after AVR (n=14)

Table VI Obstetrical and foetal outcomes of completed and aborted pregnancies in women with mechanical aortic valve substitutes

Table VII Maternal and foetal outcomes of completed pregnancies in women with heterograft and homograft

Figure 25 Flow chart of study population

BP: bioprosthesis; MP: mechanical prosthesis.

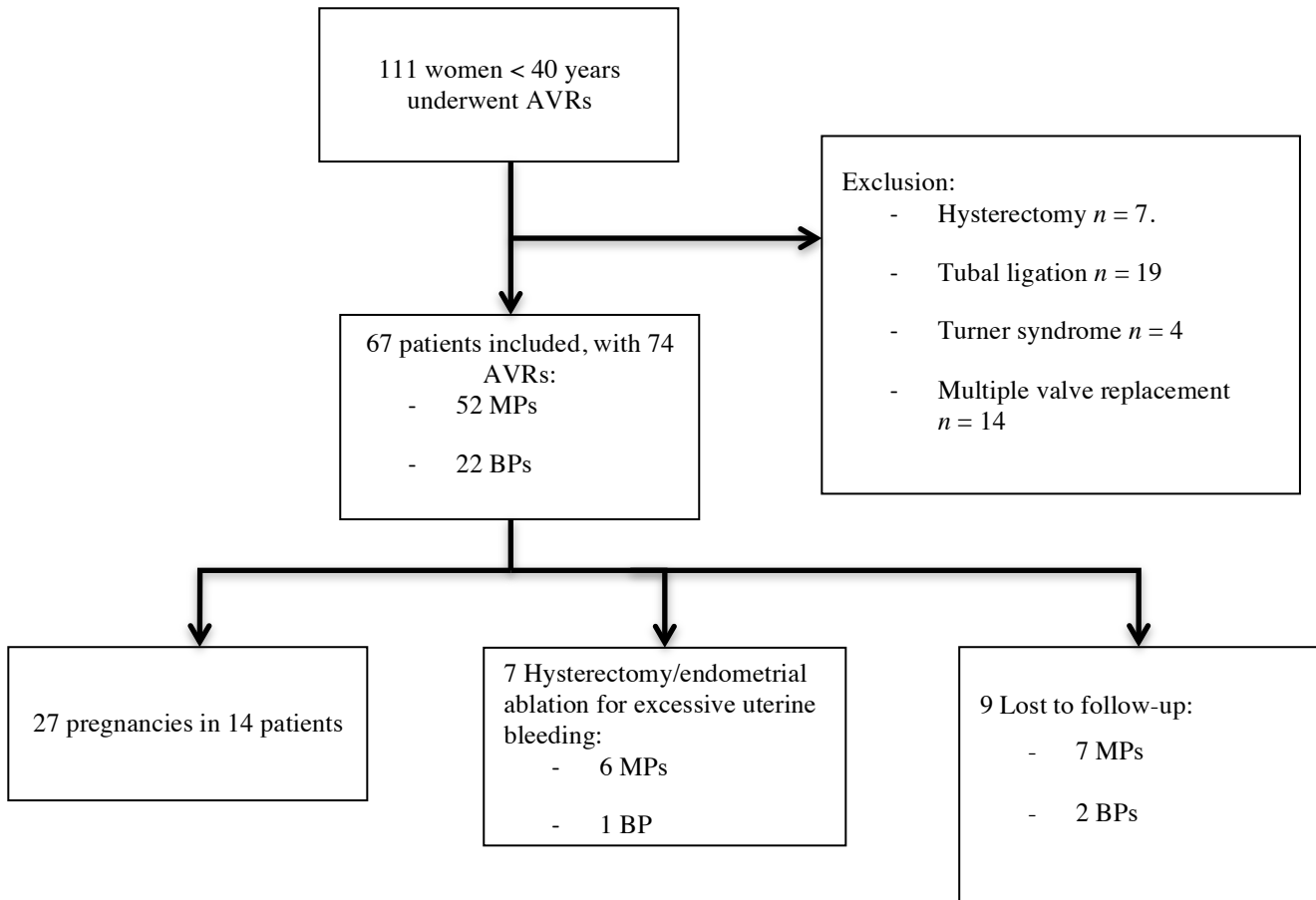


Table V Perioperative characteristics of female patients who became pregnant after AVR
(n=14)

	All AVRs (n = 74)	Pregnancy after AVR (n = 14)
Age at AVR		
< 25	15 (20)	8 (57)
25-35	23 (31)	4 (29)
≥ 35	36 (49)	2 (14)
Parity before surgery		
Nulliparous	34 (46)	12 (86)
Multiparous	32(43)	2 (14)
Unknown	8 (11)	0(0)
Marfan syndrome	7(10)	0 (0)
Surgical indication		
Congenital	49(66)	13 (93)
Acquired	19 (26)	1 (7)
Redo	6(8)	0 (0)
Concomitant surgery		
Bentall	9(12)	0 (0)
Ascending aorta replacement	7(10)	1 (7)
Prosthesis type		
Mechanical	52(70)	5 (36)
Bioprosthetic	17(23)	7 (50)
Homograft	5(7)	2 (14)
Post-operative ejection fraction <55%	4 (9)	1 (8)
Post-operative NYHA ≥ III	1(1)	0 (0)

Table VI Obstetrical and foetal outcomes of completed and aborted pregnancies in women with mechanical aortic valve substitutes

Pt: patient; Pg: pregnancy; C/S: caesarean section; V: vaginal; LMWH: low molecular weight heparin; UFH: unfractionated heparin.

Pt	Pg	Anticoagulation regime	Cardiac events	Mode of delivery	Abortion/Reason /gestational age	Other obstetric events	Foetal events
1	1 st	Dose-adjusted LMWH twice daily throughout pregnancy	-	-	Terminated/ Medical advice (12 weeks)	-	-
	2 nd	Dose-adjusted LMWH twice daily throughout pregnancy	-	V	-	-	-
2	1 st	Dose-adjusted subcutaneous UFH twice daily throughout pregnancy	-	V	-	Late postpartum bleeding	-
	2 nd	Dose-adjusted LMWH twice daily throughout pregnancy	Embolic myocardial infarction 3 months after delivery (on warfarin, INR 1.5)	C/S	-	Emergent caesarean for placental abruption	Preterm birth (34 weeks)
3		Dose-adjusted LMWH twice daily during the first trimester, followed by warfarin throughout pregnancy	- Embolic myocardial infarction after 16 weeks of pregnancy (disrupted LMWH for amniocentesis) - Functional class deterioration (NYHA I to NYHA III)	-	Terminated/ Myocardial infarction (14 weeks)	-	-
4		Dose-adjusted LMWH twice daily throughout pregnancy	-	V	-	-	-

Table VII Maternal and foetal outcomes of completed pregnancies in women with heterograft and homograft

V: vaginal; Pg: pregnancy

Patient	Pg	Prosthesis type	Cardiac events	Mode of delivery	Obstetric events	Foetal events
	1 st	Heterograft	-	V	-	-
1	2 nd	Heterograft	-Functional class deterioration (NYHA II to NYHA III) - Emergent hospitalization for 2 syncopes. (Re-do 6 months after delivery).	V	-	-
2		Heterograft	-	V	-	-
3	1 st	Heterograft	-	V	-	-
	2 nd	Heterograft	-	V	-	-
4		Heterograft		V	-	-
5		Heterograft	-	V	Gestational hypertension without preeclampsia	-
6		Heterograft	-	V	-	-
7		Heterograft	-	V	-	-
8		Homograft	-	V	-	-
9		Homograft	-	V	-	Preterm birth (31 weeks) Alloimmunisation

Chapitre 6 : Discussion 1^{ère} partie : RVA mécanique isolé et électif chez le jeune adulte.

6.1 Survie à long terme.

Notre étude a démontré une survie inférieure à celle d'une population générale appariée pour l'âge et le sexe chez de jeunes adultes (< 65 ans) qui ont subi un RVA mécanique isolé sans antécédent de chirurgie cardiaque. La survie actuarielle était de 98%, 95% et 87% à 1, 5 et 10 ans respectivement. La survie relative (qui est le ratio entre la survie observée et la survie espérée) était de 0.98, 0.97 et 0.92 à 1, 5 et 10 ans respectivement. Il y a donc un excès de mortalité qui augmente plus on s'éloigne de la chirurgie initiale. La mortalité périopératoire (< 30 jours) était de 1.1 %. Elle compte probablement pour une partie de l'excès de mortalité observé dans notre étude surtout à 1 an de suivi (survie observée de 98% versus espérée de 99.6%). Toutefois, à 10 ans de suivi, elle ne peut pas expliquer l'augmentation de l'écart entre la survie observée (87%) et anticipée (94%), ce qui démontre l'incapacité du RVA mécanique à rétablir une espérance de vie semblable à la population générale chez de jeunes adultes. Néanmoins, la survie observée dans notre étude est plus élevée (87% à 10 ans) que celle rapportée dans d'autres études (une survie à 10 ans entre 70 et 81% chez des adultes jeunes avec RVA mécanique) (80,131,132). Cependant, ces études incluaient des patients avec maladie coronarienne significative (prévalence préopératoire variant entre 34% et 44%) ayant subi des pontages aortocoronariens de manière concomitante au RVA ainsi que des patients subissant une réopération. Ces caractéristiques sont associées à un risque de mortalité à court et à long terme plus élevé après un RVA (125,126).

La méthode de survie relative utilisée a été particulièrement étudiée en oncologie médicale pour l'étude des traitements. La survie espérée est obtenue en appariant chaque individu de la cohorte étudiée à un individu de la population générale selon l'âge et le sexe. Le risque de mortalité dans la population générale est calculé sur une période de suivi potentielle (durée où l'individu apparié est à risque) et est obtenu à partir des tables de survie de la population de référence (ici celle du Québec). Plusieurs méthodes de survie relative sont décrites (Ederer I, Ederer II et Hakulinen) (179,199,200) et diffèrent sur la définition de la durée de suivi potentielle des individus appariés. Dans la méthode d'Hakulinen (179) utilisée dans ce travail, si un patient est censuré dans l'analyse de survie (fin du suivi), l'individu apparié est lui aussi censuré dans l'analyse de survie anticipée. Ainsi, contrairement aux autres méthodes, un individu arrête d'être à risque lorsque son apparié est perdu au suivi (et dont on

ne connaît donc pas l'issue finale). Cette première particularité permet d'uniformiser les durées de suivi entre la cohorte étudiée et celle appariée pour les patients perdus au suivi, surtout si le suivi est hétérogène. Par ailleurs, si un patient décède, son apparié est considéré à risque jusqu'à la fin de la durée de l'étude. Cela permet donc de quantifier la différence de survie entre les deux populations.

Dans notre étude, nous avons choisi cette méthode statistique, car elle permet de donner un estimé de l'excès de mortalité dû à l'intervention chirurgicale (201) et ainsi d'isoler l'excès de risque associé au RVA mécanique. Ce choix est d'autant plus judicieux que la cohorte étudiée représente une population à très faible risque pour laquelle on pourrait s'attendre à un faible excès de mortalité (135). La survie sous-optimale mise en évidence dans notre étude rejoint celle rapportée par Kvidal et al. où la survie après un premier RVA isolé (bioprothèse ou prothèse mécanique) chez plus de 2400 patients était inférieure à celle d'une population générale(130). Ce résultat devrait être pris en considération dans le choix d'une prothèse valvulaire chez le jeune adulte avec maladie valvulaire.

La majeure partie des causes de décès déterminées était reliée à la valve ou de cause cardiaque. De ceux reliés à la valve, seul un tiers des décès sont secondaires à l'anticoagulation (thromboembolies ou saignements majeurs). Dans d'autres études, une majorité de décès étaient liés à l'anticoagulation (71,131,137). Cette différence pourrait s'expliquer par un meilleur suivi de l'anticoagulation chez notre groupe de patients. En effet, tel que discuté dans l'introduction, le suivi plus rapproché de l'INR (e.g. par une autogestion de l'anticoagulation) est associé à une absence de complications hémorragiques ou thromboemboliques dans une étude de Mokhles et al. (138). Dans notre étude, nous avons également observé un haut taux de décès soudains ou indéterminés (34%), qui doivent être comptabilisés comme des causes de décès reliés à la valve selon les recommandations de la STS (54). Ce haut taux de causes imprécises contribue donc à la faible proportion de décès liés à l'anticoagulation observé dans notre étude.

En plus des causes reliées à la valve, il y a survenue importante de décès de cause cardiaque dans notre étude (principalement secondaire à une insuffisance cardiaque). Le profil hémodynamique imparfait des prothèses mécaniques, associé à une régression plus lente de l'hypertrophie du VG lorsque comparé, entre autres, aux bioprothèses sans sutures (202), pourrait contribuer à cet excès de décès à long terme. Ainsi, la monture des prothèses

mécaniques qui restreint l'AVE de ces substituts et la rigidification de l'anneau aortique pourraient maintenir un gradient transvalvulaire résiduel. De plus, chez une population active, l'exercice augmente ce gradient par un accroissement du débit cardiaque (formule de Gorlin). Tous ces éléments pourraient expliquer le maintien d'une contrainte sur le VG à long terme, contribuant à une fibrose résiduelle de ce dernier et à une incidence accrue d'insuffisance cardiaque à long terme. En effet, Krayenbuehl et al. (185) ont étudié l'évolution histologique du myocarde chez 44 patients (27 SA et 17 IA) avant et après un RVA (10 mécaniques et 34 bioprothèses). Sept ans après la chirurgie, il y avait une régression incomplète des anomalies histologiques du myocarde avec persistance d'une fibrose interstitielle résiduelle. Aussi, l'accumulation de collagène dans l'espace interstitiel myocardique a été associée à une plus grande incidence d'insuffisance cardiaque dans l'évolution naturelle de l'hypertension artérielle (203). D'un autre côté, la réserve coronarienne après un RVA mécanique demeure inférieure à la normale (184). Cela pourrait avoir un impact sur l'incidence d'insuffisance cardiaque à long terme, une mauvaise perfusion du myocarde étant un prédicteur indépendant d'un mauvais pronostic chez les patients avec une dysfonction du VG (204). D'autre part, cet excès de décès pourrait être le résultat d'une chirurgie plus tardive des patients avec sténose aortique sévère, qui est la principale indication chirurgicale dans notre cohorte. La fibrose du myocarde qui est associée à la sténose aortique débute précocement dans le décours de la maladie (185). Ainsi, même légère, elle aurait une implication à long terme sur la survie et sur les décès de cause cardiaque après un RVA (205). Une intervention précoce chez les patients avec une sténose aortique sévère asymptomatique pourrait donc avoir un bénéfice sur la survie à long terme, comme le suggèrent les études portant sur la chirurgie précoce dans la maladie mitrale (206).

Une grande proportion (71 %) des patients inclus dans notre étude était âgée entre 50-65 ans. L'âge des patients aurait donc pu avoir un impact sur l'excès mortalité rapporté. Toutefois, une sous-analyse des patients âgés de moins de 50 ans (n=128 ; âge moyen de 42 ans) démontre une survie à 10 ans de 88 %. Cette dernière n'était pas statistiquement différente de celle du reste de la cohorte malgré une espérance de vie plus grande. D'autres études s'intéressant aux adultes de moins de 50 ans avec RVA mécanique ont rapporté une survie à 10 ans variant entre 86 et 89% (177,207). Aussi, la survie demeure inférieure à celle de la population générale (94.2%) incluant l'ensemble des jeunes adultes <65 ans. Ce résultat

semble indiquer que l'excès de mortalité est plus important chez les patients de moins de 50 ans. Ceci rejoint les résultats rapportés par Kvidal et al. (130), où le ratio de décès observés sur ceux attendus étaient plus important chez les patients de moins de 50 ans comparativement à ceux de 51 à 60 ans (respectivement 4.5 et 2.7). Cela pourrait être dû à une plus grande incidence de décès liés aux complications de l'anticoagulation; un âge de moins de 55 ans étant un facteur de risque d'une mauvaise compliance à la warfarine (208). De plus, le gradient transvalvulaire résiduel, tel que discuté plus haut, peut être plus important à l'exercice chez une population active physiquement, prédisposant au développement d'une défaillance cardiaque au long terme. Dans le même ordre d'idées, une étude de Ruel et al. (207) comparant 171 RVA mécaniques à 138 RVA biologiques chez l'adulte de moins de 50 ans a démontré une incidence accrue d'insuffisance cardiaque dans le groupe de prothèses mécaniques avec un risque relatif de 2.7. Cependant, la puissance statistique était faible (intervalle de confiance de 95% = 0.8 à 9.0) et ce résultat n'était pas statistiquement significatif.

Les études s'intéressant aux résultats chez de jeunes adultes qui ont subi un RVA par une autogreffe pulmonaire ont rapporté une survie à long terme équivalente à celles d'une population appariée pour l'âge et le sexe (123,124,127,182,183) et contrastent donc avec la survie observée dans notre étude chez le jeune patient avec une prothèse mécanique. Ainsi, la survie à 10 ans de suivi après une autogreffe pulmonaire a été rapportée entre 93% et 98 % chez des patients avec un âge moyen variant entre 34 ans et 47 ans. Cela était supérieur à la survie rapportée dans notre étude, aussi bien chez l'ensemble des jeunes adultes de < 65 ans (87% à 10 ans) que ceux de < 50 ans (88% à 10 ans). Cela démontre l'impact potentiel d'une valve vivante en position aortique avec l'avantage hémodynamique qu'elle peut apporter à long terme, en plus de la diminution du risque de complications reliées à la prothèse, notamment du risque d'endocardite. En effet, tel que discuté dans l'introduction, la microstructure de la valve vivante et de la racine aortique participe activement au flot laminaire transvalvulaire en systole tout en maintenant une activité anti-inflammatoire, anti-thrombotique et réparatrice qui pourraient améliorer les issues cliniques des jeunes adultes avec une indication de RVA.

6.2 Fuites péri-valvulaires et risque de réopération des prothèses mécaniques.

L'incidence de fuite périprothétique dans la présente cohorte était de 0.78% par patient-année. Cela est supérieur à celle rapportée par d'autres études (80,131,132). Cependant, dans une étude de Peterseim et al. (137), le risque de fuite périvalvulaire était plus important avec des prothèses valvulaires aortiques mécaniques de nouvelle génération (St Jude), avec une incidence de 1% par patient-année. L'occurrence de cet évènement a été définie dans notre étude comme une fuite périprothétique supérieure à 2/4 tel que documentée par les échocardiogrammes de suivi. Aucune fuite périprothétique n'a été documentée par l'échographie transoesophagienne peropératoire ou les échographies transthoraciques en postopératoire immédiat. De plus, l'incidence de cette complication n'était pas associée à un type de prothèse en particulier (Carbomedic n=29 [7.2%], Medtronic Advantage n=2 [5.7%] et Regent St-Jude n=1 [7%]). La haute incidence de cette dysfonction prothétique pourrait être due à un meilleur suivi des patients dans notre étude et une meilleure documentation de cette complication. Cela est soutenu par le fait que l'incidence de réopération ou d'intervention percutanée secondaire à une fuite périvalvulaire dans notre cohorte était de 0.41% par patient-année, ce qui ne diffère pas d'autres études (80,131,132). Cette complication peut avoir un impact majeur sur la survie et la qualité de vie des jeunes adultes qui subissent un RVA mécanique isolé. Le risque de mortalité précoce après une réintervention pour fuite périprothétique a été rapporté à 4.5% (78). De plus, l'étude de Akins et Al. (78) a rapporté une survie limitée à 10 ans suite à une réopération pour fuite périvalvulaire chez 44 RVA avec un âge moyen de 62 ans.

Dans la présente étude, l'incidence annuelle de réopération était de 0.6% par patient-année. Ce risque est comparable à celui rapporté par plusieurs études antérieures (71,84). Cependant, d'autres études rapportent une incidence de réopération inférieure variant entre 0.1% et 0.2% par patient-année (137,175,187). Il n'en demeure pas moins que le risque de réintervention demeure nettement inférieur à celui décrit chez les jeunes patients porteurs de bioprothèses. Ce résultat confirme la supériorité des prothèses mécaniques en terme de durabilité chez le jeune adulte, d'autant plus que cette dernière diminue avec les bioprothèses plus les patients sont jeunes (81,84,95,96). Aussi, l'étude du sous-groupe de patients <50 ans

démontre une incidence annuelle de réopération de 0.4% par patient-année, et n'était pas statistiquement différente des patients âgés entre 50 et 65 ans ($p=0,28$). Comparativement, dans l'étude de Ruel et al. (207), le risque de réopération chez l'adultes < 50 ans avec RVA biologique était de 5% par patient-année. Néanmoins, notre étude souligne l'existence d'un risque constant de réintervention pour dysfonction non structurale qui doit être intégré aux autres risques de complications liées à la prothèse (hémorragiques et thromboemboliques) lors du choix d'une prothèse aortique chez le jeune adulte.

6.3 Complications thromboemboliques et hémorragiques.

Le risque thromboembolique et hémorragique rapporté dans notre étude reste significatif avec une survie actuarielle sans la survenue d'évènements emboliques ou hémorragiques à 10 ans respectivement de 91% et 90%. D'autres études rapportent une survie actuarielle à 10 ans avec une prothèse mécanique en position aortique variant entre 80 et 94% à 10 ans pour les évènements thromboemboliques et entre 77% à 97% pour les évènements hémorragiques (71,80,81,132). Bien que les recommandations actuelles préconisent un INR cible entre 2 et 3, il est possible que ce dernier ait pu être majoré à la hausse pour certains patients durant le suivi (INR entre 2.5 3.5). Cela pourrait avoir participé à une plus grande incidence d'évènements hémorragiques. De plus, 30 patients représentant 7% de la cohorte recevaient de l'aspirine au congé de l'hôpital. Toutefois, la prise d'aspirine n'était pas statistiquement associée aux évènements hémorragiques dans notre cohorte ($p=0.19$). L'incidence de thrombose de prothèse (0.04% patient-année) est inférieure à celle précédemment rapportée avec des prothèses mécaniques aortiques, soulignant le bon suivi de l'anticoagulation de ces jeunes adultes (69). La présente étude confirme la persistance d'un risque non négligeable de complications liées à l'anticoagulation avec des prothèses mécaniques de nouvelles générations avec les recommandations d'anticoagulation actuelles (INR entre 2 et 3) (34). Les prothèses mécaniques On-X ont été développées avec un design qui a pour objectif de diminuer les complications liées à la prothèse et ainsi réduire le risque de l'anticoagulation avec les prothèses mécaniques (209). Cependant, l'incidence annuelle d'évènements hémorragiques (variant entre 0.93% et 1.28% par patient-année) et thromboembolique (variant entre 0.7% et 1.49% par patient-année) rapportée par des études

portant sur ces substituts n'était pas différente de celle dans notre étude (209–212). D'autre part, l'impact d'une anticoagulation moins agressive sur les événements hémorragiques a été étudiée dans l'étude randomisée PROACT comparant un INR cible se situant entre 1.5 et 2 et une thérapie standard (INR entre 2 et 3) avec les prothèses mécaniques On-X chez des patients avec un âge moyen de 55 ans. L'incidence de saignements majeurs était statistiquement plus faible avec un INR cible moindre comparativement à une anticoagulation standard. Malgré un INR cible plus bas, cette étude rapporte un taux de saignements majeurs de 1.48% par patient-année, ce qui est en soi non négligeable bien que inférieur au taux de 3.26% par patient année dans le groupe avec thérapie standard. De plus, l'incidence d'évènements cérébraux étaient respectivement de 1.98% et 1.18% par patient-année. Ainsi, un réel bénéfice d'une réduction de l'intensité de l'anticoagulation chez les patients avec prothèse mécanique reste à prouver, surtout que les risques hémorragiques et thromboemboliques demeurent importants.

L'autogestion de l'anticoagulation est une autre approche qui pourrait réduire les complications de l'anticoagulation en réduisant la variabilité de l'INR (60–62). Cette dernière approche a été étudiée dans une méta-analyse de Heneghan et al. (65) qui incluait plus de 6400 patients provenant de 11 études randomisées (l'indication ne se limitait pas aux substituts valvulaires). L'autogestion de l'anticoagulation réduisait de manière significative le risque thromboembolique chez l'adulte de moins de 55 ans et chez les patients porteurs de prothèses valvulaires mécaniques. Ainsi, cette stratégie pourrait réduire le risque de complications de l'anticoagulation et les décès reliés à la prothèse que nous avons rapportés dans ce travail, apportant un potentiel bénéfice sur la survie à long terme des jeunes adultes avec RVA mécanique.

Chapitre 7 : Discussion 2^{ème} partie : La grossesse chez les patientes porteuses de RVA.

7.1. Évènements cardiovasculaires durant la grossesse.

Notre étude a rapporté deux cas d'infarctus emboliques durant et immédiatement après la grossesse dans le groupe des six patientes porteuses de prothèses mécaniques. L'incidence de ces évènements thromboemboliques est plus importante que celle rapportée dans d'autres études. En effet, ces évènements sont rencontrés dans 4% à 22% des grossesses sous HBPM avec prothèses mécaniques selon la littérature (159,169,174,192) versus 33% dans notre cohorte. Cela pourrait s'expliquer par le petit nombre de grossesses dans le groupe de prothèses mécaniques, ce qui rend difficile l'interprétation du risque thromboembolique. De plus, les deux évènements ont été observés dans deux circonstances particulières. Le premier infarctus embolique a eu lieu lors de l'arrêt de l'anticoagulation (HBPM) pendant 24 heures afin de procéder à une amniocentèse. Ainsi, la survenue de cette complication met l'accent sur la difficulté de la gestion de l'anticoagulation chez les patientes porteuses d'un RVA mécanique, surtout lorsque des procédures obstétricales nécessitent un arrêt du traitement. Il est essentiel de maintenir une anticoagulation continue chez ces patientes, d'où l'intérêt de s'assurer d'une compliance adéquate à la médication dès les premiers suivis de grossesse. Le deuxième évènement s'est produit lors de la reprise des anovulants 3 mois après l'accouchement. L'effet procoagulant de ces médicaments (213) s'ajoute à l'état d'hypercoagulabilité associé à la grossesse qui se prolonge plusieurs mois après l'accouchement (145). De plus, bien que cette patiente était sous anticoagulation orale au moment de l'évènement, son INR était sous thérapeutique (INR=1.5) à l'admission. Cette observation met en évidence l'augmentation du risque de thromboembolies chez les patientes avec RVA mécanique même au delà de la période de gestation. Ainsi, ces patientes doivent bénéficier d'une surveillance clinique plus rapprochée dans les mois suivant l'accouchement, avec une attention particulière lors de la reprise des anovulants. Les conséquences morbides de ces deux complications sont majeures. En effet, ces deux jeunes patientes sont demeurées avec une détérioration fonctionnelle (NYHA III) et une fraction d'éjection du VG altérée (de 37% et 40% respectivement). La deuxième patiente a été inscrite sur une liste de greffe cardiaque 10 ans après l'infarctus embolique dû à une dysfonction sévère du VG. Le risque maternel

embolique important lié aux prothèses mécaniques doit donc être pris en compte lors du choix d'une prothèse aortique chez les patientes planifiant une grossesse après le RVA.

Comme nous l'avons discuté dans notre étude, le régime d'anticoagulation a changé au cours de la période de suivi. Bien que l'ensemble des grossesses dans le groupe de prothèse mécanique aient eu lieu sous héparine, cette évolution des stratégies d'anticoagulation illustre la difficile balance entre risque maternel et foetal chez les patientes avec RVA mécaniques. En effet, les complications thromboemboliques sont moindres avec la warfarine comparativement à l'héparine (149). Ainsi, les recommandations européennes appuient l'utilisation de la warfarine durant l'ensemble de la grossesse (154). Cette meilleure protection est contrebalancée par le risque d'embryopathie observée avec l'anticoagulation orale (149), bien que ce risque serait amoindri avec des doses de warfarine inférieures à 5 mg par jour (154).

Considérant l'ensemble de ces éléments, notre centre a récemment révisé sa prise en charge des patientes enceintes avec un substitut valvulaire mécanique en optant pour une anticoagulation avec une HBPM durant le 1^{er} trimestre pour éviter la tératogénicité de la warfarine durant l'organogénèse foetale. Elle est ensuite substituée par la warfarine pendant le reste de la grossesse en raison de sa plus grande efficacité. À ce jour, une seule patiente avec un RVA mécanique isolé a été mise sous ce régime, mais le changement de l'HBPM vers une anticoagulation orale n'a pas eu lieu en raison d'un avortement thérapeutique durant le premier trimestre suite à un infarctus embolique.

Notre étude semble montrer de meilleures issues cardiovasculaires chez les patientes porteuses de bioprothèses. En effet, nous n'avons observé aucun évènement thromboembolique dans ce groupe. Cette observation est en accord avec l'étude de Sillesen et al.(167) où 6 grossesses chez des patientes avec bioprothèses aortiques ont été menées à terme sans complication cardiaque. Un substitut biologique pourrait donc être suggéré aux patientes désirant une grossesse afin d'éviter les risques thromboemboliques associés aux prothèses mécaniques pendant la grossesse. Toutefois, une patiente a eu une détérioration structurelle de sa bioprothèse dans les mois suivant une grossesse ayant nécessité une réopération avec implantation d'une prothèse mécanique. Sept années et demie s'étaient écoulées entre l'implantation de la prothèse de type Carpentier Edwards et la réintervention chez une patiente

de 19 ans. L'augmentation rapide du gradient moyen transvalvulaire dans les 3 mois suivant l'accouchement (passant de 30 mmHg avant la grossesse à 60 mmHg) est fortement suggestive de cette détérioration accélérée. L'accroissement du débit sanguin à travers la prothèse secondaire à l'état hyperdynamique de la femme enceinte a été postulé comme une cause potentielle de cette détérioration structurelle accélérée des bioprothèses après la grossesse (160). Cela dit, la littérature demeure conflictuelle à ce sujet. En effet, alors que certaines études ont rapporté un lien entre la grossesse et la détérioration structurelle des bioprothèses, d'autres n'en ont pas trouvé. Ainsi, l'étude de Hanania et al.(160) s'est intéressée à la détérioration des bioprothèses après la grossesse chez 23 RVA et 50 remplacements valvulaires mitrales (RVM). Une accélération de la détérioration de la bioprothèse a été rapporté chez une (4.3%) des 23 patientes qui ont eu une ou plusieurs grossesses après leur RVA. Six années s'était écoulées entre l'implantation de la prothèse Carpentier Edwards et la réopération. La grossesse avait eu lieu 3 ans avant la réintervention.

Il demeure tout de même important de mettre en perspective le fait que plusieurs autres études n'ont pas réussi à trouver d'association entre la détérioration structurelle des bioprothèses et la grossesse (163–165). D'autres auteurs ont avancé que la détérioration observée chez ces patientes serait davantage imputable au jeune âge des patientes enceintes plutôt qu'à la grossesse elle-même. En effet, l'étude de Badduke (190) et al. a comparé la survenue d'une dysfonction de bioprothèses entre les patientes qui ont des grossesses après leur remplacement valvulaire et celle qui n'en n'ont pas eu. La détérioration structurelle était significativement plus élevée chez les porteuses de bioprothèses qui ont eu une grossesse. Toutefois, lorsque les auteurs ont contrôlé pour l'âge, cette différence n'était plus statistiquement significative. Cette constatation est importante, car comme nous l'avons vu dans l'introduction, plus les patients sont jeunes, plus la dysfonction des bioprothèses est précoce (81,84,95,96). Dans notre étude, il est difficile d'exclure la contribution de l'âge de la patiente sur la détérioration accélérée observée étant donné que cette observation est isolée. Il n'en demeure pas moins que ce cas souligne clairement le risque élevé de réopération au long terme chez la jeune patiente porteuse de bioprothèse. Ainsi, l'ensemble des patientes désirant une grossesse (< 40 ans) qui subissent un RVA biologique dans l'objectif de réduire le risque thromboembolique et hémorragique associé aux prothèses mécaniques auront théoriquement

besoin d'une réintervention dans leur vie (81,84,95,96). Cela expose ces patientes aux complications d'une deuxième chirurgie, un élément qui doit être discuté avec les patientes planifiant une grossesse après leur RVA lors du choix d'un substitut valvulaire aortique.

7.2. Évènements obstétricaux.

Les évènements hémorragiques sont exclusivement rapportés chez les patientes porteuses de RVA mécanique. Ainsi, une patiente a présenté un saignement postpartum lors d'un accouchement vaginal. Ceci est en accord avec d'autres études qui décrivent un saignement majeur après l'accouchement compliquant entre 12 et 33 % des grossesses sous HBPM (159,169,174,192). De plus, il y a plus de saignements suivant un accouchement vaginal chez les patientes anticoagulées par de l'HBPM en comparaison à l'accouchement par césarienne (168). Il y aurait donc possiblement une sous-estimation de l'occurrence de cet évènement dans notre étude étant donné qu'une des 4 grossesses complétées dans le groupe de prothèse mécanique s'est terminée par une césarienne.

D'autre part, une patiente a eu un saignement antepartum secondaire à un décollement placentaire. L'étude de McLintock et al (192) corrobore nos observations, en rapportant un saignement antepartum dans 17% des grossesses chez les patientes avec prothèses valvulaires mécaniques, dont la moitié étaient secondaires à un décollement placentaire. Le risque de saignement en antepartum et en postpartum doit donc être pris en considération lors du choix d'un substitut valvulaire aortique chez la patiente désirant une grossesse.

Une grossesse s'est terminée par une césarienne dans le groupe des patients avec prothèses mécaniques alors que l'ensemble des grossesses dans le groupe des bioprothèses ont été accouchées par voie vaginale. Cette observation est due à une complication de l'anticoagulation, soit un décollement placentaire. Nos trouvailles sont en accord avec étude de Abildgaard et al.(159) et al. où 4 des 6 grossesses rapportées avec des prothèses mécaniques se sont terminées par des césariennes. La césarienne comporte un risque de complications maternelles et fœtales plus important (214).

Un nombre important d'avortements spontanés ont été rapportés dans ce travail. En effet, 37% de l'ensemble des grossesses se sont terminées en avortement spontané (45% dans le groupe bioprothèse et 14% dans le groupe mécanique). Ceci est en accord avec l'étude de Sillesen et al.(167) où les avortements spontanés étaient plus fréquents chez les patientes porteuses de prothèses valvulaires que chez le groupe de patientes issues de la population générale. Dans notre étude, le taux de cet évènement était plus élevé dans le groupe des bioprothèses. Cette observation contraste avec l'étude de Shannon et al.(194) où les avortements spontanés étaient significativement plus observés dans le groupe de prothèse mécanique (37% versus 2%). Cependant, dans cette étude plusieurs patientes avaient reçu de la warfarine durant le premier trimestre. En effet, il a été démontré que l'utilisation de la warfarine augmente le taux d'avortement spontané en comparaison avec l'HBPM (149,171). Ainsi, la différence observée avec notre étude pourrait s'expliquer par l'utilisation de l'héparine durant toute la grossesse à notre centre ainsi que le changement rapide de régime de la warfarine à l'héparine dès que la grossesse était objectivée. D'autre part, plusieurs des avortements spontanés (n=4) dans le groupe de bioprothèses se sont produits chez une patiente alloimmunisée suite à de multiples transfusions en postopératoire. Si on les soustrait de l'analyse, le taux d'avortements spontanés demeure tout de même plus élevé dans le groupe de bioprothèses (5 évènements sur 16 grossesses ou 31%), mais se rapproche davantage de la moyenne dans la population canadienne qui est de 22% (193).

7.3. Évènements fœtaux.

Un cas de prématurité a été rapporté dans le groupe de bioprothèse et un autre dans le groupe de prothèse mécanique. Ceci est en accord avec étude de l'étude Sillesen et al.(167) où les patientes porteuses de prothèses valvulaires avaient un plus grand risque d'accouchement prématuré que des patientes issues d'une population générale. Le petit nombre de grossesses rapportées dans notre étude ne permet pas de conclure sur une plus grande occurrence de cet évènement dans un des deux groupes. Par ailleurs, l'étude de Heuvelman et al.(166) n'a pas objectivé de différence statistiquement significative entre des groupes de patientes avec des prothèses aortiques mécaniques et biologiques (homogreffé et autogreffé pulmonaire).

Aucune malformation n'a été rapportée dans cette étude dans les deux groupes de patientes. L'ensemble des patientes dont la grossesse a été menée à terme ont reçu de l'héparine (HNF ou LMWH). L'héparine ne traverse pas la barrière placentaire et n'est donc pas responsable d'un effet tératogène. De la même manière, l'étude de Abildgaard et al.(159) n'a rapporté aucune malformation avec l'utilisation de l'HBPM.

7.4. Saignement utérin anormal.

Bien que l'incidence des ménorragies n'ait pas été spécifiquement mesurée dans notre étude, celle-ci est reflétée par la proportion d'hystérectomie ou d'ablation pour saignement utérin anormal. Ainsi, six (12%) des patientes dans le groupe de RVA mécanique ont subi une hystérectomie ou une ablation de l'endomètre pour un saignement utérin anormal secondaire à l'anticoagulation, contre aucune patiente dans le groupe de bioprothèses. Comme l'hystérectomie est le traitement de dernier recours après échec du traitement médical, on peut supposer que le taux de saignement utérin anormal est certainement plus important encore. Les patientes ayant subi une hystérectomie étaient également plus jeunes que la population canadienne au moment de la chirurgie (âge moyen de 38.0 vs 48.5 ans, respectivement) (197). Ainsi, en plus des risques opératoires auxquels sont exposées les patientes, ces procédures réduisent leurs années de fertilité.

Chapitre 8 : Conclusion.

Les jeunes adultes (< 65 ans) constituent une population particulière en chirurgie valvulaire aortique en raison leur espérance de vie élevée (supérieure à 20 ans) au moment de la chirurgie, ce qui les expose à davantage de complications reliées à la prothèse. Les prothèses biologiques évitent les risques de l'anticoagulation, mais exposent le patient à un risque de détérioration structurelle et de réopération élevé à long terme. La prothèse mécanique est durable, ce qui en fait le premier choix chez le jeune patient. Cependant, elle est associée à des complications emboliques et hémorragiques. Avant notre travail, un excès de mortalité avait été démontré après un RVA (biologique et mécanique) chez le jeune adulte au long cours, particulièrement prononcé plus les patients étaient jeunes. À notre connaissance, notre travail est le premier à s'intéresser spécifiquement au RVA mécanique isolé et électif chez le jeune adulte dans le contexte d'une première chirurgie. La survie était inférieure à celle d'une population générale appariée pour l'âge et le sexe. L'excès de mortalité observé augmentait plus on s'éloignait de la chirurgie initiale. Nous avons avancé plusieurs hypothèses expliquant ce surplus de décès. Il pourrait être dû aux complications liées à l'anticoagulation. D'autre part, il y avait une proportion importante de décès de causes cardiaques, principalement sous forme d'insuffisance cardiaque. Une opération plus tardive et un gradient résiduel transvalvulaire pourraient participer à la persistance d'une fibrose du myocarde et ainsi prédisposer à une dysfonction du VG à long terme. Le risque de réintervention était faible avec une prothèse mécanique, surtout lorsque comparé aux bioprothèses. Cependant, cette observation défie la croyance répandue selon laquelle les prothèses mécaniques sont des substituts à vie. Notre travail a aussi montré un risque de saignement majeur et de thromboembolie significatif à 10 ans avec des prothèses mécaniques de nouvelle génération avec les recommandations d'anticoagulation actuelles. Une contribution majeure de ce travail est de démontrer que le RVA mécanique demeure une solution palliative dans le traitement de la maladie valvulaire aortique chez le jeune adulte. Il donne également un cadre de référence pour mieux conseiller les jeunes adultes sur les risques réels et à long terme associés au RVA mécanique.

Plusieurs jeunes femmes sont en âge de procréer lorsqu'un RVA est indiqué. Les patientes avec une prothèse valvulaire aortique ont un risque de grossesse compliquée plus

important que dans la population générale. Cependant, le substitut valvulaire aortique idéal demeure inconnu pour les patientes qui planifient d'avoir des enfants après la chirurgie. Nous avons étudié les complications cardiovasculaires, obstétriques et fœtales chez les patientes porteuses de RVA mécaniques et biologiques. Les événements emboliques et les saignements obstétricaux étaient plus importants avec les prothèses mécaniques. Les deux infarctus emboliques observés dans le groupe mécanique sont deux complications sévères rapportées dans notre étude. Les patientes désirant une grossesse après la chirurgie doivent donc être averties du risque augmenté de complications cardiovasculaires avec les prothèses mécaniques. Les bioprothèses pourraient être une alternative pour diminuer les complications maternelles et obstétricales. Toutefois, le risque de réintervention à long terme avec celles-ci doit être discuté et mis en perspective par le clinicien lors du choix d'un substitut aortique.

La valve aortique native possède plusieurs caractéristiques qui sont perdues lors d'un RVA prothétique. Ainsi, l'endothélium qui la borde possède une activité antithrombotique et réparatrice qui permet le maintien de sa structure malgré plus de 100.000 battements cardiaques par jour. Sa microstructure joue aussi un rôle important dans sa fonction durant le cycle cardiaque. La possibilité de maintenir une valve vivante en position aortique offerte par l'autogreffé pulmonaire peut donc avoir un impact sur les issues cliniques à long terme chez le jeune adulte. La procédure de Ross a déjà démontré une absence d'excès de mortalité à long terme chez le jeune adulte et une absence de complications lors de grossesses avec cette intervention. Elle pourrait donc être une alternative intéressante à la prothèse mécanique chez le patient jeune.

Bibliographie

1. Hufnagel C a. In the beginning. *Ann Thorac Surg.* 1989 Mar;47(3):475–6.
2. Roberts WC. Choosing a substitute cardiac valve: type, size, surgeon. *Am J Cardiol.* 1976 Nov 4;38(5):633–44.
3. Ross D. Homograft replacement of the aortic valve. *Br J Surg.* 1967 Oct;54(10):842–5.
4. Ross D. Replacement of aortic and mitral valves with a pulmonary autograft. *Lancet.* 1967;956–8.
5. Kamina P. Coeur et péricarde. *Anatomie clinique : Tome 3, Thorax, abdomen.* 3e édition. Paris: Maloine; p. 95–126.
6. Larsen W. Développement du coeur. *Embryologie humaine.* Bruxelles: De Boeck Supérieur; p. 157–93.
7. Udekem Y. Aortic Valve Surgery in Children. *Heart.* 97(14):1182–9.
8. Ham AW. *The Circulatory System. Histology.* Lippincott; p. 581–618.
9. Chan K-L, Veinot JP. General anatomy of the heart in the chest. *Anatomic Basis of Echocardiographic Diagnosis.* New York: Springer; p. 1–26.
10. Misfeld M, Sievers H-H. Heart valve macro- and microstructure. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2007 Aug 29;362(1484):1421–36.
11. Mill MR, Wilcox BR, Anderson RH. *Surgical Anatomy of the Heart. Cardiac Surgery in the Adult.* New York: McGraw-Hill.; p. 29–50.
12. Braverman AC, Güven H, Beardslee MA, Makan M, Kates AM, Moon MR. The bicuspid aortic valve. *Curr Probl Cardiol.* 2005 Sep;30(9):470–522.
13. Scott M, Vesely I. Aortic valve cusp microstructure: the role of elastin. *Ann Thorac Surg.* 1995 Aug;60(2 Suppl):S391–4.
14. Arjunon S, Rathan S, Jo H, Yoganathan AP. Aortic valve: mechanical environment and mechanobiology. *Ann Biomed Eng.* 2013 Jul;41(7):1331–46.

15. Butcher JT, Tressel S, Johnson T, Turner D, Sorescu G, Jo H, et al. Transcriptional profiles of valvular and vascular endothelial cells reveal phenotypic differences: influence of shear stress. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006 Jan;26(1):69–77.
16. El-Hamamsy I, Yacoub MH, Chester AH. Neuronal regulation of aortic valve cusps. *Curr Vasc Pharmacol.* 2009 Jan;7(1):40–6.
17. John E. Hall PD. Cardiac Muscle;The Heart as a pump and function of the heart valves. In: Saunders, editor. *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology.* 12th ed. Philadelphia; 2010. p. 99–113.
18. Gorlin R, Gorlin SG. Hydraulic formula for calculation of the area of the stenotic mitral valve, other cardiac valves, and central circulatory shunts. I. *Am Heart J.* 1951 Jan;41(1):1–29.
19. Valdes-Cruz LM, Yoganathan a. P, Tamura T, Tomizuka F, Woo YR, Sahn DJ. Studies in vitro of the relationship between ultrasound and laser Doppler velocimetry and applicability to the simplified Bernoulli relationship. *Circulation.* 1986 Feb 1;73(2):300–8.
20. Pang DC, Choo SJ, Luo HH, Shomura YU, Daniel S, Nikolic S, et al. Significant increase of aortic root volume and commissural area occurs prior to aortic valve opening. *J Heart Valve Dis.* 2000 Jan;9(1):9–15.
21. Lansac E, Lim H-S, Shomura Y, Lim KH, Rice NT, Goetz W a, et al. Aortic root dynamics are asymmetric. *J Heart Valve Dis.* 2005 May;14(3):400–7.
22. Dagum P, Green G, Nistal F. Deformational dynamics of the aortic root: modes and physiologic determinants. *Circulation.* 1999;
23. El-Hamamsy I, Chester AH, Yacoub MH. Cellular regulation of the structure and function of aortic valves. *J Adv Res.* 2010 Jan;1(1):5–12.
24. Valvular Heart Disease. *Harrison's Principles of Internal Medicine, 18th Edition.* McGraw-Hill Prof Med/Tech; p. 1929–50.
25. Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf C, Levang OW, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J.* 24(13):1231–43.
26. Carabello BA, Paulus WJ. Aortic stenosis. *Lancet.* 373(9667):956–66.
27. Passik CS, Ackermann DM, Pluth JR, Edwards WD. Temporal changes in the causes of aortic stenosis: a surgical pathologic study of 646 cases. *Mayo Clin Proc.* 1987 Feb;62(2):119–23.

28. Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, Gardin JM, Gottdiener JS, Smith VE, et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol*. 1997 Mar 1;29(3):630–4.
29. Marcus ML, Doty DB, Hiratzka LF, Wright CB, Eastham CL. Decreased coronary reserve: a mechanism for angina pectoris in patients with aortic stenosis and normal coronary arteries. *N Engl J Med*. 1982 Nov 25;307(22):1362–6.
30. Gould KL, Carabello B a. Why angina in aortic stenosis with normal coronary arteriograms? *Circulation*. 2003 Jul 1;107(25):3121–3.
31. Ross J, Braunwald E. Aortic Stenosis. *Circulation*. 1968 Jul 1;38(1S5):V–61–V–67.
32. Charlson E, Legedza ATR, Hamel MB. Decision-making and outcomes in severe symptomatic aortic stenosis. *J Heart Valve Dis*. 2006 May;15(3):312–21.
33. Lindman BR, Bonow RO, Otto CM. Current management of calcific aortic stenosis. *Circ Res*. 2013 Jul 5;113(2):223–37.
34. Bonow RO, Carabello B a, Chatterjee K, de Leon AC, Faxon DP, Freed MD, et al. 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 manage. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Aug 1;48(3):e1–148.
35. Rafique AM, Biner S, Ray I, Forrester JS, Tolstrup K, Siegel RJ. Meta-analysis of prognostic value of stress testing in patients with asymptomatic severe aortic stenosis. *Am J Cardiol*. Elsevier Inc.; 2009 Oct 1;104(7):972–7.
36. Rosenhek R, Binder T, Porenta G, Lang I, Christ G, Schemper M, et al. Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2000 Aug 31;343(9):611–7.
37. Singh JP, Evans JC, Levy D, Larson MG, Freed L a, Fuller DL, et al. Prevalence and clinical determinants of mitral, tricuspid, and aortic regurgitation (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol*. 1999 Mar 15;83(6):897–902.
38. Olson LJ, Subramanian R, Edwards WD. Surgical Pathology of Pure Aortic Insufficiency: A Study of 225 Cases. *Mayo Clin Proc*. 1984 Nov;59(11-12):835–41.
39. Pibarot P, Dumesnil JG. Prosthesis-patient mismatch. *Aswan Hear Cent Sci Pract Ser*. 2011 Apr;2011(1):7.
40. Pibarot P, Dumesnil JG, Lemieux M, Cartier P, Métras J, Durand LG. Impact of prosthesis-patient mismatch on hemodynamic and symptomatic status, morbidity and

- mortality after aortic valve replacement with a bioprosthetic heart valve. *J Heart Valve Dis.* 1998 Mar;7(2):211–8.
41. Pibarot P, Dumesnil JG. Prosthesis-patient mismatch: definition, clinical impact, and prevention. *Heart.* 2006 Aug;92(8):1022–9.
 42. Tasca G, Mhagna Z, Perotti S, Centurini PB, Sabatini T, Amaducci A, et al. Impact of prosthesis-patient mismatch on cardiac events and midterm mortality after aortic valve replacement in patients with pure aortic stenosis. *Circulation.* 2006 Jan 31;113(4):570–6.
 43. Mohty D, Mohty-Echahidi D, Malouf JF, Girard SE, Schaff H V, Grill DE, et al. Impact of prosthesis-patient mismatch on long-term survival in patients with small St Jude Medical mechanical prostheses in the aortic position. *Circulation.* 2006 Jan 24;113(3):420–6.
 44. Bleiziffer S, Eichinger WB, Hettich I, Ruzicka D, Wottke M, Bauernschmitt R, et al. Impact of patient-prosthesis mismatch on exercise capacity in patients after bioprosthetic aortic valve replacement. *Heart.* 2008 May;94(5):637–41.
 45. DeWall R a, Qasim N, Carr L. Evolution of mechanical heart valves. *Ann Thorac Surg.* 2000 May;69(5):1612–21.
 46. McClung JA, Stein JH, Ambrose JA, Herman M V, Reed GE. Prosthetic heart valves: a review. *Prog Cardiovasc Dis.* 1983;26(3):237–70.
 47. Myhre E, Dale J, Rasmussen K. Erythrocyte Destruction in Different Types of Starr-Edwards Aortic Ball Valves. *Circulation.* 1970 Sep 1;42(3):515–20.
 48. Maraj R, Jacobs LE, Ioli a, Kotler MN. Evaluation of hemolysis in patients with prosthetic heart valves. *Clin Cardiol.* 1998 Jun;21(6):387–92.
 49. Pibarot P, Dumesnil JG. Prosthetic heart valves: selection of the optimal prosthesis and long-term management. *Circulation.* 2009 Feb 24;119(7):1034–48.
 50. Van der Graaf Y, de Waard F, van Herwerden LA, Defauw J. Risk of strut fracture of Björk-Shiley valves. *Lancet.* 1992 Feb;339(8788):257–61.
 51. Carabello BA, Chatterjee K, de Leon Jr AC. ACC/AHA 2006 Guidelines for the management of patients with valvular heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(3).
 52. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, Granger CB, Kappetein AP, Mack MJ, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med.* 2013 Sep 26;369(13):1206–14.

53. Stein PD, Alpert JS, Bussey HI, Dalen JE, Turpie AG. Antithrombotic therapy in patients with mechanical and biological prosthetic heart valves. *Chest*. 2001 Jan;119(1 Suppl):220S–227S.
54. Akins CW, Miller DC, Turina MI, Kouchoukos NT, Blackstone EH, Grunkemeier GL, et al. Guidelines for Reporting Mortality and Morbidity After Cardiac Valve Interventions. *Ann Thorac Surg*. 2008;85(4):1490–5.
55. Fihn SD, Mcdonell M, Martin D, Henikoff J, Vermes D, Kent D, et al. Risk Factors for Complications of Chronic Anticoagulation A Multicenter Study. 1993;511–20.
56. Cannegieter SC, Rosendaal FR, Wintzen a R, van der Meer FJ, Vandenbroucke JP, Briët E. Optimal oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med*. 1995 Jul 6;333(1):11–7.
57. Cromheecke ME, Levi M, Colly LP, de Mol BJ, Prins MH, Hutten B a, et al. Oral anticoagulation self-management and management by a specialist anticoagulation clinic: a randomised cross-over comparison. *Lancet*. 2000 Jul 8;356(9224):97–102.
58. Sawicki PT. A structured teaching and self-management program for patients receiving oral anticoagulation: a randomized controlled trial. Working Group for the Study of Patient Self-Management of Oral Anticoagulation. *JAMA*. 1999 Jan 13;281(2):145–50.
59. Oran B, Lee-Parritz A, Ansell J. Low molecular weight heparin for the prophylaxis of thromboembolism in women with prosthetic mechanical heart valves during pregnancy. *Thromb Haemost*. 2004 Aug 31;747–51.
60. Körtke H, Körfer R. International normalized ratio self-management after mechanical heart valve replacement: is an early start advantageous? *Ann Thorac Surg*. 2001 Jul;72(1):44–8.
61. Hasenkam JM, Kimose HH, Knudsen L, Grønnesby H, Halborg J, Christensen TD, et al. Self management of oral anticoagulant therapy after heart valve replacement. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1997 May;11(5):935–42.
62. Soliman Hamad MA, van Eekelen E, van Agt T, van Straten AHM. Self-management program improves anticoagulation control and quality of life: a prospective randomized study. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2009 Feb;35(2):265–9.
63. Regier DA, Sunderji R, Lynd LD, Gin K, Marra CA. Cost-effectiveness of self-managed versus physician-managed oral anticoagulation therapy. *Can Med Assoc J*. 2006 Jun 20;174(13):1847–52.

64. Sidhu P, O’Kane HO. Self-managed anticoagulation: results from a two-year prospective randomized trial with heart valve patients. *Ann Thorac Surg.* 2001 Nov;72(5):1523–7.
65. Heneghan C, Ward A, Perera R, Bankhead C, Fuller A, Stevens R, et al. Self-monitoring of oral anticoagulation: systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet.* 2012 Jan 28;379(9813):322–34.
66. Cannegieter SC, Rosendaal FR, Briet E. Thromboembolic and bleeding complications in patients with mechanical heart valve prostheses. *Circulation.* 1994 Feb 1;89(2):635–41.
67. Acar J, Iung B, Boissel JP, Samama MM, Michel PL, Teppe JP, et al. AREVA: multicenter randomized comparison of low-dose versus standard-dose anticoagulation in patients with mechanical prosthetic heart valves. *Circulation.* 1996 Nov 1;94(9):2107–12.
68. Deviri E, Sareli P, Wisenbaugh T, Cronje SL. Obstruction of mechanical heart valve prostheses: Clinical aspects and surgical management. *J Am Coll Cardiol.* 1991 Mar;17(3):646–50.
69. Rizzoli G, Guglielmi C, Toscano G, Pistorio V, Vendramin I, Bottio T, et al. Reoperations for acute prosthetic thrombosis and pannus: an assessment of rates, relationship and risk. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1999 Jul;16(1):74–80.
70. Piper C, Körfer R, Horstkotte D. Prosthetic valve endocarditis. *Heart.* 2001 May;85(5):590–3.
71. Ikonomidis JS, Kratz JM, Crumbley AJ, Stroud MR, Bradley SM, Sade RM, et al. Twenty-year experience with the St Jude Medical mechanical valve prosthesis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003 Dec;126(6):2022–31.
72. Grover FL, Cohen DJ, Oprian C, Henderson WG, Sethi G, Hammermeister KE. Determinants of the occurrence of and survival from prosthetic valve endocarditis. Experience of the Veterans Affairs Cooperative Study on Valvular Heart Disease. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1994 Aug;108(2):207–14.
73. Horstkotte D, Piper C, Niehues R, Wiemer M, Schultheiss HP. Late prosthetic valve endocarditis. *Eur Heart J.* 1995 Apr;16 Suppl B:39–47.
74. Agnihotri AK, McGiffin DC, Galbraith AJ, O’Brien MF. The prevalence of infective endocarditis after aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1995 Dec;110(6):1708–20; discussion 1720–4.

75. Arvay A, Lengyel M. Incidence and risk factors of prosthetic valve endocarditis. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1988 Jan;2(5):340–6.
76. Calderwood SB, Swinski LA, Waternaux CM, Karchmer AW, Buckley MJ. Risk factors for the development of prosthetic valve endocarditis. *Circulation*. 1985 Jul;72(1):31–7.
77. Buellesfeld L, Meier B. Treatment of paravalvular leaks through interventional techniques. *Multimed Man Cardio-Thoracic Surg*. 2011 Jan 1;2011(0924):1–8.
78. Akins CW, Bitondo JM, Hilgenberg AD, Vlahakes GJ, Madsen JC, MacGillivray TE. Early and late results of the surgical correction of cardiac prosthetic paravalvular leaks. *J Heart Valve Dis*. 2005 Nov;14(6):792–9; discussion 799–800.
79. Genoni M, Franzen D, Vogt P, Seifert B, Jenni R, Künzli a, et al. Paravalvular leakage after mitral valve replacement: improved long-term survival with aggressive surgery? *Eur J Cardiothorac Surg*. 2000 Jan;17(1):14–9.
80. Khan SS, Trento a, DeRobertis M, Kass RM, Sandhu M, Czer LS, et al. Twenty-year comparison of tissue and mechanical valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2001 Aug;122(2):257–69.
81. Peterseim DS, Cen YY, Cheruvu S, Landolfo K, Bashore TM, Lowe JE, et al. Long-term outcome after biologic versus mechanical aortic valve replacement in 841 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1999 May;117(5):890–7.
82. Tominaga R, Kurisu K, Ochiai Y, Tomita Y, Masuda M, Morita S, et al. A 10-year experience with the Carbomedics cardiac prosthesis. *Ann Thorac Surg*. 2005 Mar;79(3):784–9.
83. RUEL M, KULIK A, LAM B, RUBENS F, HENDRY P, MASTERS R, et al. Long-term outcomes of valve replacement with modern prostheses in young adults. *Eur J Cardio-Thoracic Surg*. 2005;27(3):425–33.
84. Hammermeister K, Sethi GK, Henderson WG, Grover FL, Oprian C, Rahimtoola SH. Outcomes 15 years after valve replacement with a mechanical versus a bioprosthetic valve: final report of the Veterans Affairs randomized trial. *J Am Coll Cardiol*. 2000 Oct;36(4):1152–8.
85. Bloomfield P, Wheatley DJ, Prescott RJ, Miller HC. Twelve-year comparison of a Bjork-Shiley mechanical heart valve with porcine bioprostheses. *N Engl J Med*. 1991 Mar 28;324(9):573–9.

86. Cheung DT, Perelman N, Ko EC, Nimni ME. Mechanism of crosslinking of proteins by glutaraldehyde III. Reaction with collagen in tissues. *Connect Tissue Res.* 1985 Jan;13(2):109–15.
87. Ionescu MI, Pakrashi BC, Holden MP, Mary DA, Wooler GH. Results of aortic valve replacement with frame-supported fascia lata and pericardial grafts. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1972 Sep;64(3):340–53.
88. Cosgrove DM, Lytle BW, Taylor PC, Camacho MT, Stewart RW, McCarthy PM, et al. The Carpentier-Edwards pericardial aortic valve. Ten-year results. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1995 Sep;110(3):651–62.
89. Binet JP, Drauan C, Carpentier A, Langlois J. Heterologous aortic valve transplantation. *Transplantation.* 1966 Dec;286(7425):1275.
90. David TE, Ropchan GC, Butany JW. Aortic valve replacement with stentless porcine bioprostheses. *J Card Surg.* 1988 Dec;3(4):501–5.
91. Perez de Arenaza D, Lees B, Flather M, Nugara F, Husebye T, Jasinski M, et al. Randomized comparison of stentless versus stented valves for aortic stenosis: effects on left ventricular mass. *Circulation.* 2005 Oct 25;112(17):2696–702.
92. Chambers JB, Rimington HM, Hodson F, Rajani R, Blauth CI. The subcoronary Toronto stentless versus supra-annular Perimount stented replacement aortic valve: early clinical and hemodynamic results of a randomized comparison in 160 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006 Apr;131(4):878–2.
93. Schoen F, Levy R. Founder’s Award, 25th Annual Meeting of the Society for Biomaterials, perspectives. Providence, RI, April 28-May 2, 1999. *Tissue heart valves: current challenges and.* *J Biomed Mater Res.* 1999;
94. Simionescu DT. Prevention of calcification in bioprosthetic heart valves: challenges and perspectives. *Expert Opin Biol Ther.* 2004 Dec;4(12):1971–85.
95. Vongpatanasin W, Hillis LD, Lange RA. Prosthetic heart valves. *N Engl J Med.* 1996 Aug 8;335(6):407–16.
96. Welke KF, Wu Y, Grunkemeier GL, Ahmad A, Starr A. Long-term results after Carpentier-Edwards pericardial aortic valve implantation, with attention to the impact of age. *Heart Surg Forum.* 2011 Jun;14(3):E160–5.
97. McClure RS, Narayanasamy N, Wiegerinck E, Lipsitz S, Maloney A, Byrne JG, et al. Late outcomes for aortic valve replacement with the Carpentier-Edwards pericardial bioprosthesis: up to 17-year follow-up in 1,000 patients. *Ann Thorac Surg.* Elsevier Inc.; 2010 May;89(5):1410–6.

98. Grunkemeier GL, Furnary AP, Wu Y, Wang L, Starr A. Durability of pericardial versus porcine bioprosthetic heart valves. *J Thorac Cardiovasc Surg. The American Association for Thoracic Surgery*; 2012 Sep 22;144(6):1381–6.
99. Gao G, Wu Y, Grunkemeier GL, Furnary AP, Starr A. Durability of pericardial versus porcine aortic valves. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Jul 21;44(2):384–8.
100. Kobayashi J. Stentless aortic valve replacement: an update. *Vasc Health Risk Manag*. 2011 Jan;7:345–51.
101. Orszulak T a., Schaff H V., Mullany CJ, Anderson BJ, Ilstrup DM, Puga FJ, et al. Risk of thromboembolism with the aortic Carpentier-Edwards bioprosthesis. *Ann Thorac Surg*. 1995 Feb;59(2):462–8.
102. Whitlock RP, Eikelboom JW. Prevention of thromboembolic events after bioprosthetic aortic valve replacement: what is the optimal antithrombotic strategy? *J Am Coll Cardiol*. 2012 Sep 11;60(11):978–80.
103. Perchinsky M, Henderson C, Jamieson WR, Anderson WN, Lamy A, Lowe N, et al. Quality of life in patients with bioprostheses and mechanical prostheses. Evaluation of cohorts of patients aged 51 to 65 years at implantation. *Circulation*. 1998 Nov 10;98(19 Suppl):II81–6; discussion II86–7.
104. Sedrakyan A, Hebert P, Vaccarino V, Paltiel a D, Elefteriades J a, Mattera J, et al. Quality of life after aortic valve replacement with tissue and mechanical implants. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004 Aug;128(2):266–72.
105. Aboud A, Breuer M, Bossert T, Gummert JF. Quality of life after mechanical vs. biological aortic valve replacement. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2009 Jan;17(1):35–8.
106. Barratt-Boyes BG, Roche a. HG, Brandt PWT, Smith JC, Lowe JB. Aortic Homograft Valve Replacement: A Long-Term Follow-Up of an Initial Series of 101 Patients. *Circulation*. 1969 Dec 1;40(6):763–75.
107. O'Brien MF, Stafford G, Gardner M, Pohlner P, McGiffin D, Johnston N, et al. The viable cryopreserved allograft aortic valve. *J Card Surg*. 1987 Mar;2(1 Suppl):153–67.
108. Da Costa ML, Ghofaili F Al, Oakley RM El. Allograft tissue for use in valve replacement. *Cell Tissue Bank*. 2006 Jan;7(4):337–48.
109. Rocco F, Ius P, Mirone S, Paolin A, Gatto C, Bredariol S, et al. Ten-year experience with cryopreserved aortic allografts in the surgical treatment of aortic valve pathologies. *Ital Heart J*. 2004 Jul;5(7):541–7.

110. O'Brien MF, Gregory Stafford E, Gardner MAH, Pohlner PG, Tesar PJ, Cochrane AD, et al. Allograft aortic valve replacement: Long-term follow-up. *Ann Thorac Surg.* 1995 Aug;60:S65–S70.
111. Hogan PG, O'Brien MF. Improving the allograft valve: does the immune response matter? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003 Nov;126(5):1251–3.
112. Takkenberg JJM, Bogers AJJC. Allografts for aortic valve and root replacement: veni vidi vici? *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2004 Jan;2(1):97–105.
113. Lund O, Chandrasekaran V, Grocott-Mason R, Elwidaa H, Mazhar R, Khaghani A, et al. Primary aortic valve replacement with allografts over twenty-five years: valve-related and procedure-related determinants of outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1999 Jan;117(1):77–90; discussion 90–1.
114. D'Alfonso A, Verunelli F, Mariani MA, Nardi C, Bellieni L, Grandjean JG. Aortic homograft improves hemodynamic performance and clinical outcome at mid-term follow-up. *Ital Heart J.* 2004 Jun;5(6):453–9.
115. Carrel T. Aortic valve and/or aortic root replacement using an aortic homograft. *Multimed Man Cardio-Thoracic Surg.* 2009 Jan 1;2009(0626).
116. Matsuki O, Okita Y, Almeida RS, McGoldrick JP, Hooper TL, Robles A, et al. Two decades' experience with aortic valve replacement with pulmonary autograft. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1988 Apr;95(4):705–11.
117. Gula G, Wain WH, Ross DN. Ten Years' Experience with Pulmonary Autograft Replacements for Aortic Valve Disease. *Ann Thorac Surg. The Society of Thoracic Surgeons;* 1979 Oct;28(4):392–6.
118. Somerville J, Saravalli O, Ross D, Stone S. Long-term results of pulmonary autograft for aortic valve replacement. *Br Heart J.* 1979 Nov;42(5):533–40.
119. Robles a., Vaughan M, Lau JK, Bodnar E, Ross DN. Long-term Assessment of Aortic Valve Replacement with Autologous Pulmonary Valve. *Ann Thorac Surg. The Society of Thoracic Surgeons;* 1985 Mar;39(3):238–42.
120. Gorczynski a, Trenkner M, Anisimowicz L, Gutkowski R, Drapella a, Kwiatkowska E, et al. Biomechanics of the pulmonary autograft valve in the aortic position. *Thorax.* 1982 Jul;37(7):535–9.
121. Rabkin-Aikawa E, Aikawa M, Farber M, Kratz JR, Garcia-Cardena G, Kouchoukos NT, et al. Clinical pulmonary autograft valves: pathologic evidence of adaptive remodeling in the aortic site. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004 Oct;128(4):552–61.

122. Takkenberg JJM, Klieverik LM a, Schoof PH, van Suylen R-J, van Herwerden L a, Zondervan PE, et al. The Ross procedure: a systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2009 Jan 20;119(2):222–8.
123. Charitos EI, Stierle U, Hanke T, Schmidtke C, Sievers HH, Richardt D. Long-Term Results of 203 Young and Middle-Aged Patients With More Than 10 Years of Follow-Up After the Original Subcoronary Ross Operation. *ATS*. 2012;93(2):495–502.
124. Sievers H-H, Stierle U, Charitos EI, Hanke T, Gorski A, Misfeld M, et al. Fourteen years' experience with 501 subcoronary Ross procedures: surgical details and results. *J Thorac Cardiovasc Surg*. The American Association for Thoracic Surgery; 2010 Oct;140(4):816–22, 822.e1–5.
125. Chambers JC, Somerville J, Stone S, Ross DN. Pulmonary autograft procedure for aortic valve disease: long-term results of the pioneer series. *Circulation*. 1997 Oct 7;96(7):2206–14.
126. Ross D, Jackson M, Davies J. Pulmonary autograft aortic valve replacement: long-term results. *J Card Surg*. 1991 Dec;6(4 Suppl):529–33.
127. El-Hamamsy I, Eryigit Z, Stevens L-M, Sarang Z, George R, Clark L, et al. Long-term outcomes after autograft versus homograft aortic root replacement in adults with aortic valve disease: a randomised controlled trial. *Lancet*. Elsevier Ltd; 2010 Aug 14;376(9740):524–31.
128. Nötzold a, Hüppe M, Schmidtke C, Blömer P, Uhlig T, Sievers HH. Quality of life in aortic valve replacement: pulmonary autografts versus mechanical prostheses. *J Am Coll Cardiol*. 2001 Jun 1;37(7):1963–6.
129. Ruel M, Kulik A, Lam BK, Rubens FD, Hendry PJ, Masters RG, et al. Long-term outcomes of valve replacement with modern prostheses in young adults. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2005 Mar;27(3):425–33; discussion 433.
130. Kvidal P, Bergström R, Hörte LG, Ståhle E. Observed and relative survival after aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol*. 2000 Mar 1;35(3):747–56.
131. Kvidal P, Bergström R, Malm T, Ståhle E. Long-term follow-up of morbidity and mortality after aortic valve replacement with a mechanical valve prosthesis. *Eur Heart J*. 2000 Jul;21(13):1099–111.
132. Aoyagi S, Oryoji A, Nishi Y, Tanaka K, Kosuga K, Oishi K. Long-term results of valve replacement with the St. Jude Medical valve. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1994 Dec;108(6):1021–9.

133. Lytle BW, Cosgrove DM, Gill CC, Taylor PC, Stewart RW, Golding LA, et al. Aortic valve replacement combined with myocardial revascularization. Late results and determinants of risk for 471 in-hospital survivors. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1988 Mar;95(3):402–14.
134. Akins CW, Hilgenberg AD, Vlahakes GJ, MacGillivray TE, Torchiana DF, Madsen JC. Results of bioprosthetic versus mechanical aortic valve replacement performed with concomitant coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg.* 2002 Oct;74(4):1098–106.
135. Lund O, Magnussen K, Knudsen M, Pilegaard H, Nielsen TT, Albrechtsen OK. The potential for normal long term survival and morbidity rates after valve replacement for aortic stenosis. *J Heart Valve Dis.* 1996 May;5(3):258–67.
136. Butchart EG, Payne N, Li H-H, Buchan K, Mandana K, Grunkemeier GL. Better anticoagulation control improves survival after valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2002 Apr;123(4):715–23.
137. Peterseim DS, Cen YY, Cheruvu S, Landolfo K, Bashore TM, Lowe JE, et al. Long-term outcome after biologic versus mechanical aortic valve replacement in 841 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1999 May;117(5):890–7.
138. Mokhles MM, Körtke H, Stierle U, Wagner O, Charitos EI, Bogers AJJC, et al. Survival comparison of the Ross procedure and mechanical valve replacement with optimal self-management anticoagulation therapy: propensity-matched cohort study. *Circulation.* 2011 Jan 4;123(1):31–8.
139. Van Doorn C, Yates R, Tunstill a, Elliott M. Quality of life in children following mitral valve replacement. *Heart.* 2000 Dec;84(6):643–7.
140. Casais P, Meschengieser SS, Sanchez-Luceros A, Lazzari MA. Patients' perceptions regarding oral anticoagulation therapy and its effect on quality of life. *Curr Med Res Opin.* 2005 Jul;21(7):1085–90.
141. Lancaster TR, Singer DE, Sheehan MA, Oertel LB, Maraventano SW, Hughes RA, et al. The impact of long-term warfarin therapy on quality of life. Evidence from a randomized trial. Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators. *Arch Intern Med.* 1991 Oct;151(10):1944–9.
142. Pirani BB, Campbell DM, MacGillivray I. Plasma volume in normal first pregnancy. *J Obstet Gynaecol Br Commonw.* 1973 Oct;80(10):884–7.
143. Williams DJ, Vallance PJT, Neild GUYH, Spencer JAD, Imms FJ, Guy H. Nitric vasodilation in human pregnancy. *Blood Vessels.* 1997;(33):748–52.

144. Lotgering FK, Gilbert RD, Longo LD. Maternal and fetal responses to exercise during pregnancy. *Physiol Rev.* 1985 Jan;65(1):1–36.
145. Cerneca F, Ricci G, Simeone R, Malisano M, Alberico S, Guaschino S. Coagulation and fibrinolysis changes in normal pregnancy. Increased levels of procoagulants and reduced levels of inhibitors during pregnancy induce a hypercoagulable state, combined with a reactive fibrinolysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1997 May;73(1):31–6.
146. Thornton P, Douglas J. Coagulation in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* Elsevier Ltd; 2010 Jun;24(3):339–52.
147. Chunilal SD, Bates SM. Venous thromboembolism in pregnancy: diagnosis, management and prevention. *Thromb Haemost.* 2009 Feb 10;428–38.
148. Pieper PG, Balci a, Van Dijk a P. Pregnancy in women with prosthetic heart valves. *Neth Heart J.* 2008 Dec;16(12):406–11.
149. Chan WS, Anand S, Ginsberg JS. Anticoagulation of pregnant women with mechanical heart valves: a systematic review of the literature. *Arch Intern Med.* 2000 Jan 24;160(2):191–6.
150. Sathienkijkanchai A, Wasant P. Fetal warfarin syndrome. *J Med Assoc Thai.* 2005 Nov;88 Suppl 8:S246–50.
151. Elkayam U, Bitar F. Valvular heart disease and pregnancy: part II: prosthetic valves. *J Am Coll Cardiol.* 2005 Aug 2;46(3):403–10.
152. Hung L. Prosthetic Heart Valves and Pregnancy. *Circulation.* 2003 Mar 11;107(9):1240–6.
153. Reimold SC, Rutherford JD. Clinical practice. Valvular heart disease in pregnancy. *N Engl J Med.* 2003 Jul 3;349(1):52–9.
154. Regitz-Zagrosek V, Blomstrom Lundqvist C, Borghi C, Cifkova R, Ferreira R, Foidart J-M, et al. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2011 Dec;32(24):3147–97.
155. De Santo LS, Romano G, Della Corte A, D’Oria V, Nappi G, Giordano S, et al. Mechanical aortic valve replacement in young women planning on pregnancy: maternal and fetal outcomes under low oral anticoagulation, a pilot observational study on a comprehensive pre-operative counseling protocol. *J Am Coll Cardiol.* Elsevier Inc.; 2012 Mar 20;59(12):1110–5.

156. Sanson BJ, Lensing a W, Prins MH, Ginsberg JS, Barkagan ZS, Lavenne-Pardonge E, et al. Safety of low-molecular-weight heparin in pregnancy: a systematic review. *Thromb Haemost.* 1999 May;81(5):668–72.
157. Weitz JI. Low-molecular-weight heparins. *N Engl J Med.* 1997 Sep 4;337(10):688–98.
158. Ginsberg JS, Chan WS, Bates SM, Kaatz S. Anticoagulation of Pregnant Women With Mechanical Heart Valves. *Arch Intern Med.* 2003 Mar 24;163(6):694.
159. Abildgaard U, Sandset PM, Hammerstrøm J, Gjestvang FT, Tveit A. Management of pregnant women with mechanical heart valve prosthesis: thromboprophylaxis with low molecular weight heparin. *Thromb Res.* Elsevier Ltd; 2009 Jul;124(3):262–7.
160. Hanania G, Thomas D, Michel PL, Garbarz E, Age C, Millaire a, et al. Pregnancy and prosthetic heart valves: a French cooperative retrospective study of 155 cases. *Eur Heart J.* 1994 Dec;15(12):1651–8.
161. Sbarouni E, Oakley CM. Outcome of pregnancy in women with valve prostheses. *Br Heart J.* 1994 Feb;71(2):196–201.
162. Born D, Martinez EE, Almeida P a, Santos D V, Carvalho a C, Moron a F, et al. Pregnancy in patients with prosthetic heart valves: the effects of anticoagulation on mother, fetus, and neonate. *Am Heart J.* 1992 Aug;124(2):413–7.
163. Eric Jamieson WR, Craig Miller D, Akins CW, Ian Munro A, Glower DD, Moore KA, et al. Pregnancy and bioprostheses: Influence on structural valve deterioration. *Ann Thorac Surg.* 1995 Aug;60(95):S282–S287.
164. Salazar E, Espinola N, Román L, Casanova J. Effect of pregnancy on the duration of bovine pericardial bioprostheses. *Am Heart J.* 1999 Apr;137(4):714–20.
165. Cleuziou J, Hörer J, Kaemmerer H, Teodorowicz A, Kasnar-Samprec J, Schreiber C, et al. Pregnancy does not accelerate biological valve degeneration. *Int J Cardiol.* Elsevier Ireland Ltd; 2010 Dec 3;145(3):418–21.
166. Heuvelman HJ, Arabkhani B, Cornette JMJ, Pieper PG, Bogers AJJC, Takkenberg JJM, et al. Pregnancy outcomes in women with aortic valve substitutes. *Am J Cardiol.* Elsevier Inc.; 2013 Feb 1;111(3):382–7.
167. Sillesen M, Hjortdal V, Vejstrup N, Sørensen K. Pregnancy with prosthetic heart valves - 30 years' nationwide experience in Denmark. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2011 Aug;40(2):448–54.
168. Suri V, Keepanasseril A, Aggarwal N, Chopra S, Bagga R, Sikka P, et al. Mechanical valve prosthesis and anticoagulation regimens in pregnancy: a tertiary centre

- experience. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* Elsevier Ireland Ltd; 2011 Sep 29;(January 1997):9–12.
169. Yinon Y, Siu SC, Warshafsky C, Maxwell C, McLeod A, Colman JM, et al. Use of low molecular weight heparin in pregnant women with mechanical heart valves. *Am J Cardiol.* Elsevier Inc.; 2009 Nov 1;104(9):1259–63.
 170. Mihaljevic T, Paul S, Leacche M, Rawn JD, Cohn LH, Byrne JG. Valve replacement in women of childbearing age: influences on mother, fetus and neonate. *J Heart Valve Dis.* 2005 Mar;14(2):151–7.
 171. Basude S, Hein C, Curtis SL, Clark A, Trinder J. Low-molecular-weight heparin or warfarin for anticoagulation in pregnant women with mechanical heart valves: what are the risks? A retrospective observational study. *BJOG.* 2012 Jul;119(8):1008–13; discussion 1012–3.
 172. Dore a, Somerville J. Pregnancy in patients with pulmonary autograft valve replacement. *Eur Heart J.* 1997 Oct;18(10):1659–62.
 173. McLintock C, McCowan LME, North RA. Maternal complications and pregnancy outcome in women with mechanical prosthetic heart valves treated with enoxaparin. *BJOG.* 2009 Nov;116(12):1585–92.
 174. James AH, Brancazio LR, Gehrig TR, Wang A, Ortel TL. Low-molecular-weight heparin for thromboprophylaxis in pregnant women with mechanical heart valves. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2006 Oct;19(9):543–9.
 175. Emery RW, Krogh CC, Arom K V, Emery AM, Benyo-Albrecht K, Joyce LD, et al. The St. Jude Medical cardiac valve prosthesis: a 25-year experience with single valve replacement. *Ann Thorac Surg.* 2005 Mar;79(3):776–82; discussion 782–3.
 176. Van Nooten GJ, Caes F, François K, Van Belleghem Y, Bové T, Vandenplas G, et al. Fifteen years' single-center experience with the ATS bileaflet valve. *J Heart Valve Dis.* 2009 Jul;18(4):444–52.
 177. Emery RW, Erickson CA, Arom K V, Northrup WF, Kersten TE, Von Rueden TJ, et al. Replacement of the aortic valve in patients under 50 years of age: long-term follow-up of the St. Jude Medical prosthesis. *Ann Thorac Surg.* 2003 Jun;75(6):1815–9.
 178. Nashef S a M, Roques F, Sharples LD, Nilsson J, Smith C, Goldstone AR, et al. EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012 Apr;41(4):734–44; discussion 744–5.
 179. Hakulinen T. Cancer survival corrected for heterogeneity in patient withdrawal. *Biometrics.* 1982 Dec;38(4):933–42.

180. David TE, Armstrong S, Maganti M. Hancock II bioprosthesis for aortic valve replacement: the gold standard of bioprosthetic valves durability? *Ann Thorac Surg.* Elsevier Inc.; 2010 Sep;90(3):775–81.
181. Chambers JB, Pomar JL, Mestres C a, Palatianos GM. Clinical event rates with the On-X bileaflet mechanical heart valve: a multicenter experience with follow-up to 12 years. *J Thorac Cardiovasc Surg.* The American Association for Thoracic Surgery; 2013 Feb;145(2):420–4.
182. Klieverik LM a, Takkenberg JJM, Bekkers J a, Roos-Hesselink JW, Witsenburg M, Bogers AJJC. The Ross operation: a Trojan horse? *Eur Heart J.* 2007 Aug;28(16):1993–2000.
183. David TE, Woo A, Armstrong S, Maganti M. When is the Ross operation a good option to treat aortic valve disease? *J Thorac Cardiovasc Surg.* American Association for Thoracic Surgery; 2010 Jan;139(1):68–73; discussion 73–5.
184. Bakhtiary F, Schiemann M, Dzemali O, Dogan S, Schächinger V, Ackermann H, et al. Impact of patient-prosthesis mismatch and aortic valve design on coronary flow reserve after aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol.* 2007 Feb 20;49(7):790–6.
185. Krayenbuehl HP, Hess OM, Monrad ES, Schneider J, Mall G, Turina M. Left ventricular myocardial structure in aortic valve disease before, intermediate, and late after aortic valve replacement. *Circulation.* 1989 Apr 1;79(4):744–55.
186. Brown ML, Pellikka P a, Schaff H V, Scott CG, Mullany CJ, Sundt TM, et al. The benefits of early valve replacement in asymptomatic patients with severe aortic stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008 Feb;135(2):308–15.
187. Ruel M, Chan V, Bédard P, Kulik A, Ressler L, Lam BK, et al. Very long-term survival implications of heart valve replacement with tissue versus mechanical prostheses in adults <60 years of age. *Circulation.* 2007 Sep 11;116(11 Suppl):I294–300.
188. Clapp JF, Capeless E. Cardiovascular function before, during, and after the first and subsequent pregnancies. *Am J Cardiol.* 1997 Dec 1;80(11):1469–73.
189. Iturbe-Alessio I, Fonseca MC, Mutchinik O, Santos MA, Zajarías A, Salazar E. Risks of anticoagulant therapy in pregnant women with artificial heart valves. *N Engl J Med.* 1986 Nov 27;315(22):1390–3.
190. Badduke BR, Jamieson WR, Miyagishima RT, Munro AI, Gerein AN, MacNab J, et al. Pregnancy and childbearing in a population with biologic valvular prostheses. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1991 Aug;102(2):179–86.

191. Castellano JM, Narayan RL, Vaishnava P, Fuster V. Anticoagulation during pregnancy in patients with a prosthetic heart valve. *Nat Rev Cardiol*. Nature Publishing Group; 2012 Jul;9(7):415–24.
192. McLintock C, McCowan LME, North R a. Maternal complications and pregnancy outcome in women with mechanical prosthetic heart valves treated with enoxaparin. *BJOG*. 2009 Nov;116(12):1585–92.
193. Armstrong BG, McDonald AD, Sloan M. Cigarette, alcohol, and coffee consumption and spontaneous abortion. *Am J Public Health*. 1992 Jan;82(1):85–7.
194. Shannon MS, Edwards M-B, Long F, Taylor KM, Bagger JP, De Swiet M. Anticoagulant management of pregnancy following heart valve replacement in the United Kingdom, 1986-2002. *J Heart Valve Dis*. 2008 Sep;17(5):526–32.
195. Huq FY, Tvarkova K, Arafa A, Kadir R a. Menstrual problems and contraception in women of reproductive age receiving oral anticoagulation. *Contraception*. Elsevier Inc.; 2011 Aug;84(2):128–32.
196. Roman H, Loisel C, Puscasiu L, Sentilhes L, Marpeau L. [Management of menometrorrhagia in women with and without pregnancy intention: hierarchy of therapies]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2008 Dec;37 Suppl 8(2008):S405–17.
197. Toma A, Hopman WM, Gorwill RH. Hysterectomy at a Canadian tertiary care facility: results of a one year retrospective review. *BMC Womens Health*. 2004 Dec 23;4(1):10.
198. Concha M, Ph D, Aranda PJ, Casares J, Merino C, Alados P, et al. The Ross Procedure. 2003;401–9.
199. Ederer F, Axtell LM, Cutler SJ. The relative survival rate: a statistical methodology. *Natl Cancer Inst Monogr*. 1961 Sep;6:101–21.
200. Ederer F, Heise H. Instructions to IBM 650 programmers in processing survival computations. Methodol note. 1959;(10):End Results Evaluation Section.
201. Nelson CP, Lambert PC, Squire IB, Jones DR. Relative survival: what can cardiovascular disease learn from cancer? *Eur Heart J*. 2008 Apr;29(7):941–7.
202. Thomson HL, O'Brien MF, Almeida a a, Tesar PJ, Davison MB, Burstow DJ. Haemodynamics and left ventricular mass regression: a comparison of the stentless, stented and mechanical aortic valve replacement. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1998 May;13(5):572–5.

203. Querejeta R, López B, González A, Sánchez E, Larman M, Martínez Ubago JL, et al. Increased collagen type I synthesis in patients with heart failure of hypertensive origin: relation to myocardial fibrosis. *Circulation*. 2004 Sep 7;110(10):1263–8.
204. Neglia D. Prognostic Role of Myocardial Blood Flow Impairment in Idiopathic Left Ventricular Dysfunction. *Circulation*. 2002 Jan 15;105(2):186–93.
205. Chang HW, Kim K-H, Kim JS, Kim K-H, Kim Y-J. Relationship between morphologic features of myocardial tissue and left ventricular function in patients with aortic valve disease and left ventricular hypertrophy. *J Heart Valve Dis*. 2013 Jul;22(4):476–83.
206. David TE, Ivanov J, Armstrong S, Rakowski H. Late outcomes of mitral valve repair for floppy valves: Implications for asymptomatic patients. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003 May;125(5):1143–52.
207. Ruel M, Kulik A, Lam BK, Rubens FD, Hendry PJ, Masters RG, et al. Long-term outcomes of valve replacement with modern prostheses in young adults. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2005 Mar;27(3):425–33; discussion 433.
208. Baczek VL, Chen WT, Kluger J, Coleman CI. Predictors of warfarin use in atrial fibrillation in the United States: a systematic review and meta-analysis. *BMC Fam Pract*. BioMed Central Ltd; 2012 Jan;13(1):5.
209. Palatianos GM, Laczkovics AM, Simon P, Pomar JL, Birnbaum DE, Greve HH, et al. Multicentered European study on safety and effectiveness of the On-X prosthetic heart valve: intermediate follow-up. *Ann Thorac Surg*. 2007 Jan;83(1):40–6.
210. Chan V, Jamieson WRE, Lam B-K, Ruel M, Ling H, Fradet G, et al. Influence of the On-X mechanical prosthesis on intermediate-term major thromboembolism and hemorrhage: a prospective multicenter study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. The American Association for Thoracic Surgery; 2010 Nov;140(5):1053–8.e2.
211. McNicholas KW, Ivey TD, Metras J, Szentpetery S, Marra SW, Masters RG, et al. North American multicenter experience with the On-X prosthetic heart valve. *J Heart Valve Dis*. 2006 Jan;15(1):73–8; discussion 79.
212. Tossios P, Reber D, Oustria M, Holland-Letz T, Germing A, Buchwald D, et al. Single-center experience with the On-X prosthetic heart valve between 1996 and 2005. *J Heart Valve Dis*. 2007 Sep;16(5):551–7.
213. Schafer AI. The Hypercoagulable States. *Ann Intern Med*. 1985 Jun 1;102(6):814.
214. Maharlouei N, Rezaianzadeh A, Hesami E, Moradi F, Mazloomi E, Joulaei H, et al. The preference of Iranian women to have normal vaginal or cesarean deliveries. *J Res Med Sci*. 2013 Nov;18(11):943–50.

