

MARJORIE BASTIEN

**Étude des facteurs de risque de la maladie cardiovasculaire  
chez les patients avec maladie de l'aorte thoracique**

Mémoire présenté  
à la Faculté des études supérieures et postdoctorales de l'Université Laval  
dans le cadre du programme de maîtrise en Pharmacie  
pour l'obtention du grade de Maître ès sciences (M.Sc.)

FACULTÉ DE PHARMACIE  
UNIVERSITÉ LAVAL  
QUÉBEC

2011

© Marjorie Bastien, 2011



## Résumé

À ce jour, on estime que 10,9 personnes par 100 000 par année sont atteintes d'un anévrisme de l'aorte thoracique. Bien que cette prévalence soit faible, la maladie est très mortelle et un suivi adéquat avec une prise en charge précoce de la condition aortique est hautement important. Ainsi, selon le récent guide de pratique de l'*American Heart Association*, la prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaire devrait faire partie intégrante du suivi de la maladie aortique. D'après nos observations, les individus atteints d'une maladie de l'aorte thoracique ne sont pas pris en charge de façon optimale quant à leur tension artérielle, leur dyslipidémie et leur obésité abdominale lorsque comparé à un groupe contrôle en prévention secondaire. À long terme, une prise en charge plus agressive de ces facteurs de risque aurait peut-être le potentiel de freiner la progression de la maladie.

## Summary

Currently, 10.9 people per 100 000 per year suffer from an aneurysm of the thoracic aorta. This disease is associated with a higher rate of complication and mortality, then a good management of the aortic condition is obvious in this population, as recommended by the American Heart Association. However, the cardiovascular risk profile in the population with thoracic aortic disease is not well defined. The aim of this research is to characterize the cardiovascular risk profile of patients with diseases of the thoracic aorta followed in a dedicated thoracic aortic disease clinic. Following our research, in terms of management, thoracic aortic disease population may not be considered optimally treated for systemic hypertension, dyslipidemia and finally for abdominal obesity when compared to a control group in secondary prevention. Ultimately, a better management of their cardiovascular risk factors may influence positively thoracic aortic aneurysm progression.

## Avant-propos

«Dans la vie, il n'arrive jamais rien pour rien.» Cette maîtrise est tout un aboutissement en soi et c'est toute une suite d'événements qui ont fait en sorte qu'aujourd'hui un premier chapitre de ma carrière scientifique se termine ou commence... Ces deux années ont été charnières à plusieurs niveaux dans ma vie et ce qui en ressort malgré toute la sueur versée n'est que fierté et accomplissement. De nombreuses personnes ont participé à la réalisation de ce projet et je tiens à remercier ceux qui à leur façon ont fait progresser à petits pas cet ouvrage.

D'abord, un premier merci à celui, grâce à qui, tout ceci a été possible, le docteur Paul Poirier. En plus d'être un directeur de maîtrise exemplaire, il a également été pour moi un phare qui a su me guider dans les bonnes journées comme dans les mauvaises semaines. Paul est un mentor extraordinaire qui par une grande intelligence sociale sait retirer le meilleur de nous même. Il sait user de son talent pour nous pousser quand le moment est opportun, mais aussi pour nous supporter lorsque nous avons franchit la mince limite entre l'équilibre et le nez qui saigne. Tout au long de cette maîtrise, sa passion pour la recherche et toutes ses idées géniales toutes plus saugrenues les unes que les autres ont sans cesse aiguisé ma curiosité et m'ont donné envi de poursuivre mes études.

Je voudrais également faire un merci tout spécial à toute l'équipe de la clinique des maladies de l'aorte. Votre collaboration dans ce projet a été à la base de toute cette étude. L'ouverture des docteurs Dagenais et Dumont et leur confiance m'ont permis d'avoir accès à la clientèle de la clinique et plus particulièrement, merci Dr Dagenais pour votre implication dans l'aspect pédagogique de ma maîtrise. Maryse et Brigitte grâce à votre rigueur lors de la collecte des données et votre implication dans le suivi des résultats, vous m'avez aidé à construire une base de données imposante et diversifiée pour le domaine des maladies de l'aorte thoracique.

Au long de ces 2 années, de nombreuses personnes ont marqué l'avancement ce projet en ajoutant un petit grain de sel par ci par là, en m'encourageant ou même en me mettant en doute. Je pense ici, à Thierry qui en plus d'avoir eu l'idée de base de jumeler anévrisme de l'aorte et kinésiologie a aussi été mon *challengeur* scientifique et mon critique extérieur par rapport au volet écrit. Dans ce contexte, je ne peux non plus passer sous silence ma collaboration avec Nathalie qui à l'aide de sa base données de maîtrise m'a permis de construire les fondements de mon groupe contrôle.

Côté moral maintenant, merci à toute l'équipe du Dr Poirier, vous avez toujours été présents lorsque le moment se faisait sentir. Je dis aussi merci à mes partenaires de bureau qui font des longues journées d'écriture des moments de pure folie, c'est important de travailler, mais il faut aussi décompresser. Merci à toutes mes oreilles attentives qui ont été là pour moi sans jamais compter, votre support m'a permis de continuer d'avancer. Sans vous je n'y serai pas arrivée, alors merci à la familia, au CPK, à Val, à Maggie et à bébé bulle mon petit filleule d'amour. En finissant, merci Jean-François de m'avoir si bien supporté, d'avoir fait preuve de patience lorsque tout mon univers était mis en péril. Nous avons fait une partie de cette maîtrise ensemble.



## Table des matières

<b>Résumé</b> .....	<b>III</b>
<b>Summary</b> .....	<b>IV</b>
<b>Avant-propos</b> .....	<b>V</b>
<b>Table des matières</b> .....	<b>VII</b>
<b>Liste des tableaux</b> .....	<b>IX</b>
<b>Liste des figures</b> .....	<b>X</b>
<b>Liste des abréviations</b> .....	<b>XI</b>
<b>CHAPITRE 1 : INTRODUCTION</b> .....	<b>13</b>
<b>Introduction</b> .....	<b>15</b>
<b>Maladie de l'aorte thoracique</b> .....	<b>16</b>
<b>Complications</b> .....	<b>18</b>
<b>Étiologies des maladies de l'aorte thoracique</b> .....	<b>22</b>
Maladies héréditaires et syndromes.....	22
Valve aortique bicuspide .....	26
Hypertension artérielle .....	26
Athérosclérose .....	29
Autres causes d'anévrisme .....	32
<b>Prise en charge pharmacologique</b> .....	<b>33</b>
<b>Prise en charge clinique</b> .....	<b>35</b>
<b>Prise en charge chirurgicale</b> .....	<b>36</b>
<b>Prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaire</b> .....	<b>40</b>
Hypertension artérielle .....	41
Profil lipidique .....	42
<b>Objectifs</b> .....	<b>45</b>
<b>Hypothèses</b> .....	<b>45</b>
<b>CHAPITRE 2 : MÉTHODE</b> .....	<b>47</b>
<b>Introduction à la méthode</b> .....	<b>49</b>
<b>CHAPITRE 3 : ARTICLE</b> .....	<b>51</b>
<b>Summary</b> .....	<b>55</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>56</b>
<b>Introduction</b> .....	<b>57</b>
<b>Methods</b> .....	<b>58</b>
<b>Anthropometric Data</b> .....	<b>58</b>
<b>Biochemistry</b> .....	<b>59</b>
<b>Blood Pressure</b> .....	<b>59</b>
<b>Medical History</b> .....	<b>59</b>

Statistical Analysis .....	60
<b>Results .....</b>	<b>60</b>
Anthropometry .....	60
Lipid profile .....	61
Blood pressure .....	61
Diabetes mellitus .....	62
<b>Discussion .....</b>	<b>62</b>
Lipid profile .....	63
Blood pressure .....	64
Diabetes mellitus .....	65
Limitations .....	65
<b>References .....</b>	<b>67</b>
<b>CHAPITRE 4 : DISCUSSION .....</b>	<b>75</b>
Complément à la discussion de l'article .....	77
<b>CHAPITRE 5 : CONCLUSION.....</b>	<b>81</b>
Conclusion.....	83
Bibliographie .....	85



## Liste des tableaux

### Introduction

<b>Tableau 1</b> : Tableau comparatif de la pathogenèse des anévrismes abdominales et thoraciques	<b>15</b>
<b>Tableau 2</b> : Classification des types de dissection aortique	<b>19</b>
<b>Tableau 3</b> : Critères de Gent	<b>25</b>
<b>Tableau 4</b> : Causes de dilatation de la racine aortique	<b>33</b>

### Article

<b>Table 1:</b> Characteristics and cardiovascular risk factors profile of patients with thoracic aortic disease compared to control group	<b>71</b>
<b>Table 2:</b> Prevalence of TAD medical related conditions	<b>72</b>
<b>Table 3:</b> Medical history of patient with thoracic aortic disease	<b>73</b>

## Liste des figures

### Introduction

<b>Figure 1</b> : Anévrismes de l'aorte	<b>16</b>
<b>Figure 2</b> : Dissections aortiques	<b>20</b>
<b>Figure 3</b> : Hématome intramural et ulcère pénétrant	<b>21</b>
<b>Figure 4</b> : Mécanisme en lien avec la formation d'anévrisme de l'aorte thoracique	<b>24</b>
<b>Figure 5</b> : Système rénine-angiotensine-aldostérone	<b>28</b>
<b>Figure 6</b> : Processus athérosclérotique au niveau d'une artère	<b>31</b>
<b>Figure 7</b> : Remplacement de l'aorte ascendante	<b>37</b>
<b>Figure 8</b> : Remplacement de l'aorte transverse	<b>38</b>
<b>Figure 9</b> : Remplacement de l'aorte descendante	<b>39</b>
<b>Figure 10</b> : Procédure trompe d'éléphant	<b>40</b>

### Article

<b>Figure 1A</b> : Percentage of patients with for both groups over target for adiposity indices	<b>74</b>
<b>Figure 1B</b> : Percentage of patients for both groups not at target for lipid profile	<b>74</b>
<b>Figure 1C</b> : Percentage of patient for both groups over target for blood pressure	<b>74</b>

## Liste des abréviations

**AAA** : Anévrisme de l'aorte abdominale ou *Abdominal aortic aneurysm*

**AAT** : Anévrisme de l'aorte thoracique

**ABPM** : *Ambulatory blood pressure monitoring*

**ADH** : Hormone antidiurétique

**Apo-B** : Apolipoprotéine-B ou *Apolipoprotein-B*

**BRA** : Bloqueurs du récepteur de l'angiotensine

**BMI** : *Body mass index*

**CO<sub>2</sub>** : Dioxyde de carbone

**COL5A-1, -2** : Collagène type V  $\alpha$ -1, -2

**FBN-1** : Fibrilline-1

**HDL** : *High density lipoprotein*

**HDL-C** : *High density lipoprotein cholesterol*

**IECA** : Inhibiteur de l'enzyme de conversion en angiotensine 2

**IGF-1** : *Insuline-like growth factor-1*

**IRAD** : *International registry of acute aortic dissection*

**IUCPQ** : Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec

**LDL** : *Low density lipoprotein*

**LDL-C** : *Low density lipoprotein cholesterol*

**MAPA** : Monitoring ambulatoire de pression artérielle

**MIP-1  $\alpha$  ou  $\beta$**  : *Macrophage inflammatory protein-1  $\alpha$  ou  $\beta$*

**MMP** : Matrice métalloprotéinase ou *Matrix metalloproteinase*

**TAA** : *Thoracic aortic aneurysm*

**TAD** : *Thoracic aortic disease*

**TG** : *Triglyceride*

**TGF- $\beta$**  : *Transforming growth factor  $\beta$*

**TGFBR-1,-2** : Transforming growth factor  $\beta$ -receptor -1, -2

**Th** : *T helper*

**T-Chol** : *Total-Cholesterol*

**WC** : Waist circumference



## **CHAPITRE 1 : INTRODUCTION**



## Introduction

L'aorte est l'artère principale du corps humain. Elle origine directement du cœur et ainsi joue un rôle considérable dans la propagation du sang à travers les vaisseaux. En vieillissant, plusieurs changements au niveau des composantes de la paroi aortique se produisent. L'aorte est ainsi plus à risque de développer certaines pathologies dues à la fragmentation des fibres élastiques, la perte de cellules musculaires lisses, l'accumulation de collagène et la dégénérescence mucoïde de la paroi vasculaire. Ces changements liés au vieillissement rendent l'aorte moins COMPLIANTE et réduisent la capacité de celle-ci à absorber les forces de cisaillement engendrées par le flux sanguin issu de la contraction du ventricule gauche. Ceci peut avoir pour conséquence la dilatation et l'allongement de l'aorte <sup>1, 2</sup>. La terminologie d'anévrisme est utilisée en présence d'une augmentation de diamètre d'une artère <sup>2</sup>. Au niveau de l'aorte thoracique, un anévrisme est caractérisé par une dilatation permanente et localisée du vaisseau dont l'élargissement atteint au moins 50 % de la taille normale de l'aorte à ce niveau <sup>3</sup>. La dilatation doit, par ailleurs, contenir les trois feuillets de la paroi aortique (intima, media et adventice) pour être considérée comme un anévrisme vrai <sup>3</sup>. Parfois, un anévrisme peut être contenue uniquement par l'adventice et sera ainsi appelé pseudoanévrisme.

Les anévrismes de l'aorte sont divisés en deux grandes catégories; 1) les anévrismes de l'aorte abdominale (AAA) et, 2) les anévrismes de l'aorte thoracique (AAT). Il s'agit de deux pathologies qui se distinguent par des propriétés biochimiques et cellulaires différentes (Tableau 1) <sup>4</sup>. Dans le cadre de cette maîtrise, seuls les anévrismes de l'aorte thoracique seront étudiés.

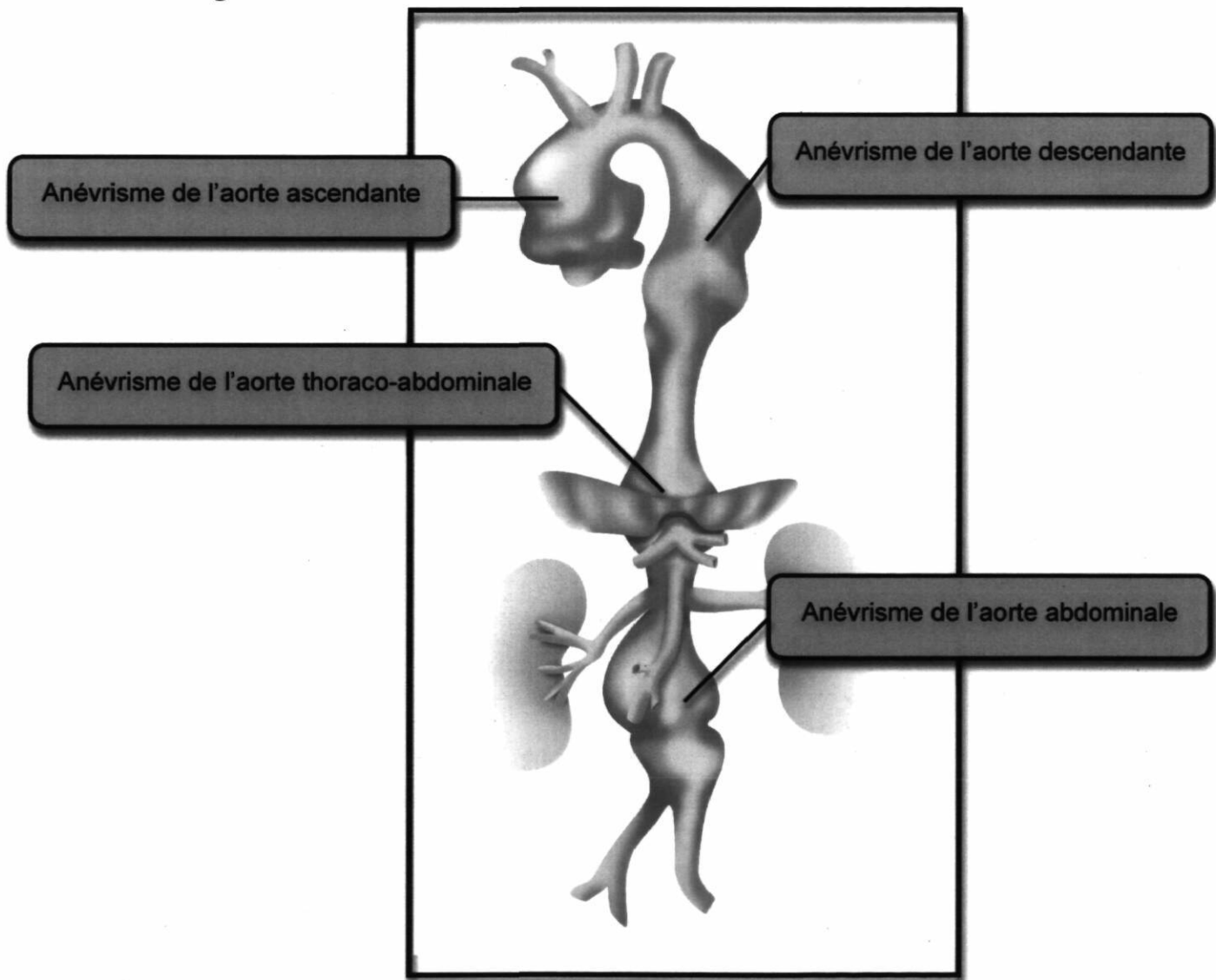
**Tableau 1** : Tableau de la pathogenèse des anévrismes abdominales et thoraciques <sup>4</sup>

	AAA	AAT
Pathologie	Associée davantage à l'athérosclérose	Associée davantage à la nécrose kystique de la média
Perte de cellules musculaires lisses	Présente	Présente
Destruction des fibres élastiques	Présente	Présente
Protéinase impliquée	Matrice métallo-protéinase -1, 2, 3, 9, 12, Activateur du plasminogène, Cystatine C	Matrice métallo-protéinase -2, 9
Inflammation	Lymphocyte T auxiliaire Th2, Implication des cellules tueuses naturelles et T	Lymphocyte T auxiliaire Th1
Niveau de cytokine élevé	Interleukine 4,5 Interféron-γ Interleukine 12, 18 détectable	Interféron-γ

## Maladie de l'aorte thoracique

L'aorte thoracique se partage en quatre sections qui permettent la différenciation des anévrismes: 1) les anévrismes de l'aorte ascendante, 2) les anévrismes de l'aorte transverse, 3) les anévrismes isolés à l'aorte descendante intra-thoracique et, 4) les anévrismes de l'aorte thoraco-abdominale (Figure 1) <sup>2, 5</sup>. Un anévrisme peut évoluer sous deux formes principales : fusiforme ou sacculaire. La forme fusiforme se présente sous forme conique et peut s'étendre sur une longueur variable voir l'aorte en entier. Le type sacculaire prend une forme isolée et ronde, un peu à l'image d'une bulle dans la paroi <sup>6</sup>.

Figure 1 : Anévrismes de l'aorte





Pour la majorité des individus atteints, la présence d'un anévrisme isolé est asymptomatique, ce qui complique passablement le diagnostic. Il arrive parfois que les symptômes apparaissent lorsque l'anévrisme comprime les tissus avoisinants <sup>7</sup>. De façon générale, les premières manifestations ressenties sont souvent conséquentes à une complication de l'anévrisme telles la dissection ou la rupture de l'aorte. Toutefois, les symptômes sont souvent non spécifique et peuvent simuler d'autres conditions plus fréquentes comme par exemple l'infarctus du myocarde. Ceci complique souvent le diagnostic en situation d'urgence <sup>8</sup>.

En 1998 aux États-Unis, on estimait que 10,4 personnes sur 100 000 après ajustement pour l'âge et le sexe étaient atteintes d'un anévrisme de l'aorte thoracique <sup>9</sup>. Par ailleurs, une étude européenne rapporte que la prévalence de la maladie de l'aorte thoracique serait de 16,3 personnes par 100 000 par année chez les hommes et 9,1 personnes par 100 000 par année chez les femmes <sup>10</sup>. Cette prévalence plus élevée chez les hommes est aussi observée pour la dissection aortique; une complication de l'anévrisme de l'aorte thoracique. Aux États-Unis, on rapporte que 5,2 hommes par 100 000 par année auraient une dissection aortique comparativement à 2,2 femmes par 100 000 par année <sup>11</sup>. On estime donc que la dissection aortique apparaîtrait suivant un ratio homme/femme de 2 :1. Par contre, les femmes atteintes seraient en moyenne plus âgées que les hommes, une situation également observée pour la maladie cardiovasculaire. Selon l'étude *International Registry of acute Aortic Dissection (IRAD)*, on retrouve, dans la tranche d'âge de plus de 70 ans, 28,6 % des cas de dissections chez l'homme comparativement à 49,7 % des cas dissections chez la femme pour la même tranche d'âge. En d'autres mots, les cas de dissection aortique apparaissent plus tôt chez l'homme que chez la femme. Les femmes auraient également un plus haut de mortalité suite à leur dissection aortique en comparaison aux hommes. Outre l'âge plus élevé lors de l'événement, ce haut taux de mortalité serait attribuable au fait qu'un nombre plus élevé de dissections de type A est observé chez la femme <sup>12</sup>. Les types de dissection, soient type A et type B, seront définis plus tard dans le document.

## *Complications*

L'évolution d'un anévrisme de l'aorte en dissection ou en rupture entraîne des conséquences potentiellement fatales si non traitées. Le risque de mortalité d'une dissection est modulé principalement par le délai entre le traitement et la survenue de l'événement, le site de la dissection, les co-morbidités du patient, l'accès au traitement et le type de traitement administré<sup>13</sup>. La mortalité opératoire d'un anévrisme de l'aorte thoracique non compliqué est associée à un taux de mortalité de 5-15 % à court terme (30 jours) dépendant du site et de l'étendu de l'anévrisme, de la présence de co-morbidités et de l'expertise du milieu chirurgical. La dissection aortique, quant à elle, entraîne une mortalité opératoire de 7-37 % et finalement en présence d'une rupture de l'aorte thoracique une mortalité opératoire de plus de 50% peut être observée chez le patient admis en instabilité hémodynamique<sup>10</sup>. Heureusement, les complications de l'anévrisme de l'aorte, bien que désastreuse, ne sont pas aussi fréquentes que la présence d'un anévrisme de l'aorte en tant que tel. On estime qu'entre 2,9 et 3,5 personnes par 100 000 par année présentent une dissection de l'aorte thoracique et cette prévalence serait comparable (3,5 personnes par 100 000 par année) pour la rupture d'un anévrisme de l'aorte thoracique<sup>11, 14</sup>. Pathologiquement, lors d'une dissection, il se produit une déchirure de l'intima qui entraîne une infiltration de sang entre les feuillets formés par l'intima et la média de l'aorte. Ceci entraîne la propagation du sang en antérograde ou en rétrograde dans l'aorte créant deux canaux (également appelé lumière): un vrai et un faux séparé par un septum constitué de la média disséquée. Le sang poussé avec haute pression dans le faux chenal amène la progression de la dissection. Normalement, le sang circule à l'intérieur de la vraie lumière, au centre du vaisseau. Il arrive que l'accumulation du sang entraînant une surpressurisation entre les feuillets puisse provoquer une seconde déchirure plus distale au niveau de l'adventice ou au niveau de l'intima provoquant ainsi une réentrée du flot dans la vraie lumière<sup>2, 15</sup>. Par ailleurs, la dissection aortique peut occasionner un déficit dans la perfusion d'une artère issue de l'aorte créant de l'ischémie aux organes cibles. Cette ischémie peut survenir soit le plus souvent par une occlusion de l'artère par le septum de la dissection (malperfusion dynamique), soit par une extension de la dissection dans la branche de l'aorte (malperfusion statique) ou par une combinaison de ces deux mécanismes (malperfusion mixte). L'ischémie peut également provenir d'une compression directe sur l'organe par la propagation du sang dans la fausse lumière ou encore la dissection peut entraîner une

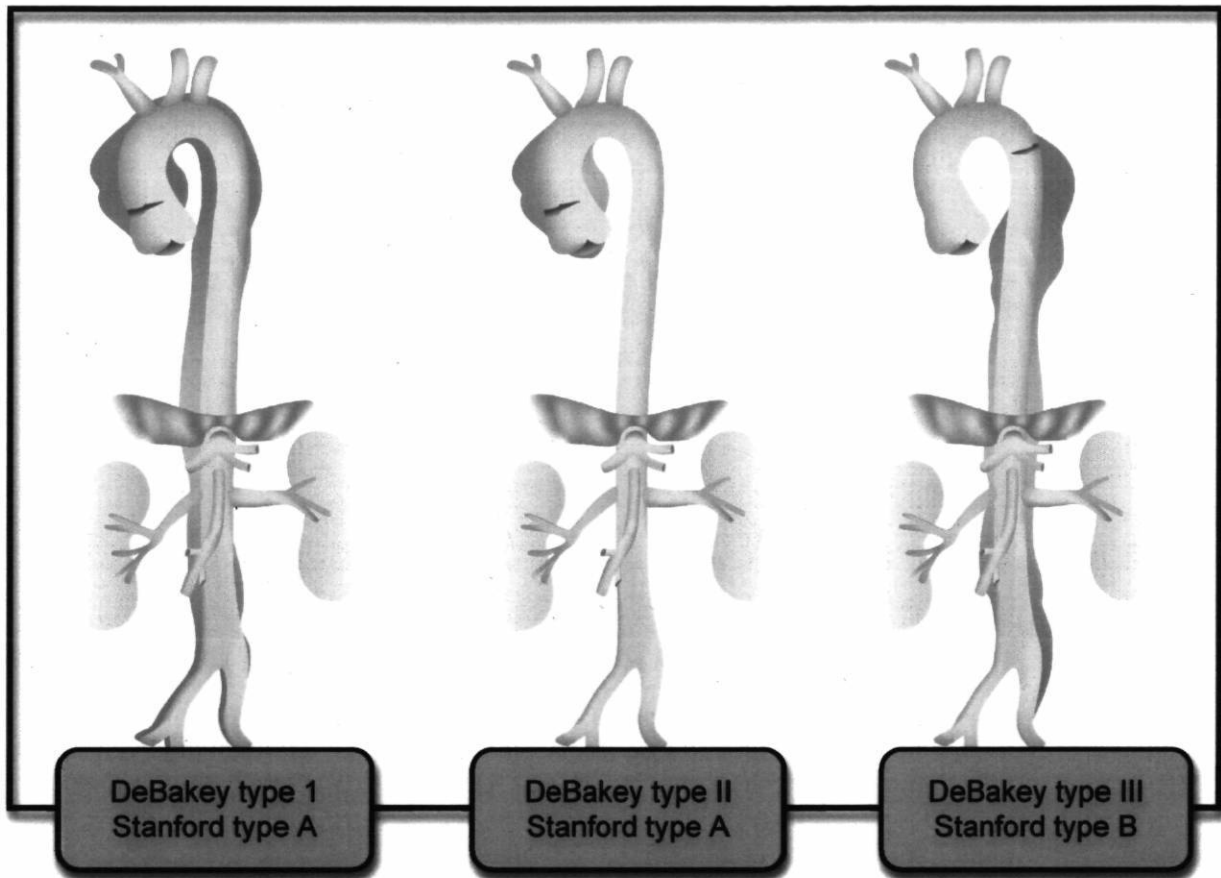
rupture de l'artère mère de l'organe, cette dernière option est souvent fatale. Parmi les organes les plus souvent affectés, on retrouve les reins, les viscères via les artères mésentériques, le cerveau et le cœur <sup>16</sup>.

Le symptôme typiquement décrit lors d'une dissection est une douleur intense de type « déchirure ou coup de poignard » ressentie au niveau du dos ou de la poitrine. La douleur se propage souvent selon le trajet de la dissection <sup>2, 15</sup>. Les dissections aortiques sont différenciées selon deux grandes classifications : 1) la classification de DeBakey (type I, II et III) et 2) celle de Stanford (type A et B), (voir le Tableau 2 et la Figure 2) <sup>3</sup>. L'une autant que l'autre de ces deux classifications sont utilisés lors du diagnostic.

**Tableau 2 : Classification des types de dissection aortique**

DeBakey	Type I	Dissection qui origine de l'aorte ascendante et se propage distalement typiquement jusqu'à l'aorte descendante
	Type II	Dissection qui origine l'aorte ascendante et se termine avant artère brachio-céphalique
	Type III	Dissection qui origine à l'artère sous-clavière et se propage distalement dans l'aorte descendante
Stanford	Type A	Dissection impliquant l'aorte ascendante peu importe le site d'origine et son étendu dans l'aorte
	Type B	Dissection qui origine à l'artère sous-clavière et se propage distalement dans l'aorte descendante

**Figure 2 : Dissections aortiques**

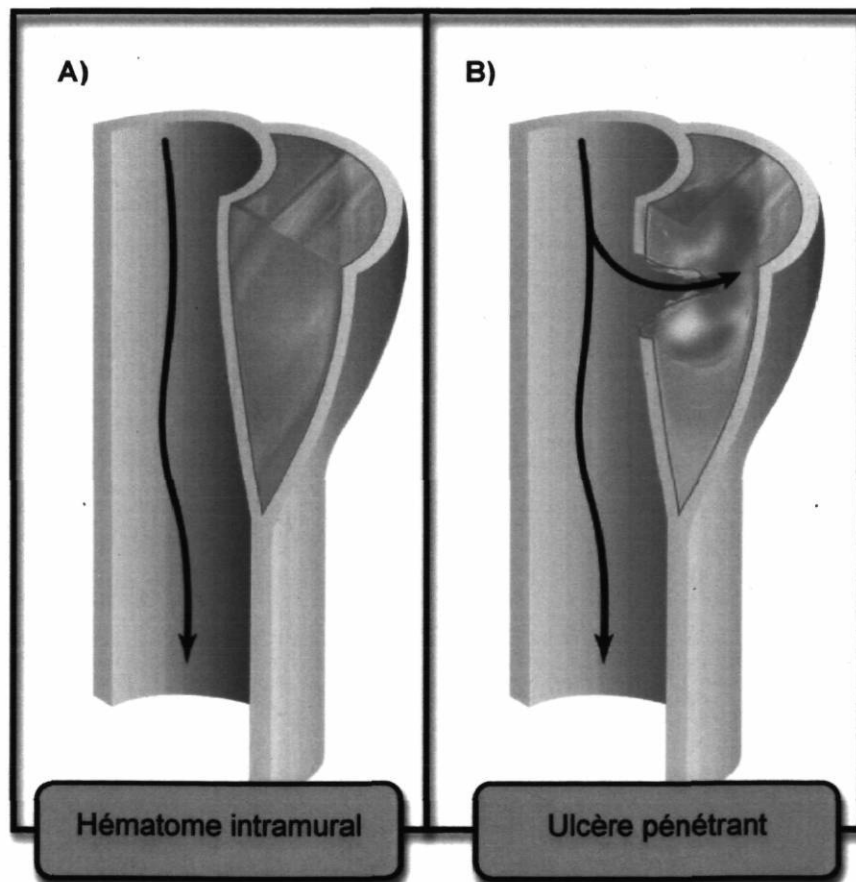


Pour la survenue d'une dissection ou d'une rupture d'un anévrisme, le diamètre de l'anévrisme s'avère être un élément très important à considérer. Plus le diamètre de l'anévrisme est grand, plus il est à risque de complications. Selon une étude de Davies et collaborateurs, un diamètre plus petit que 4,9 cm de l'aorte ascendante présente moins de 2 % de risques de complications (dissection ou rupture) par année, un anévrisme entre 5 et 5,9 cm présente 3-6 % de risques de complications par année et un anévrisme plus grand ou égal à 6 cm présente une augmentation considérable du risque, soit un risque de 7-12 % de complications par année <sup>17</sup>. Comme la taille normale de l'aorte peut varier en fonction du gabarit des individus, un index de la taille aortique a été conçu pour classifier le risque selon le diamètre aortique, la taille et le poids corporel (diamètre aortique / aire de surface corporelle). Ainsi, selon cette classification, un index de 2,75 cm/m<sup>2</sup> présente un risque faible (4 % par année), un index entre 2,75 et 4,24 cm/m<sup>2</sup> présente un risque modéré (8 % par année) et un index plus grand que 4,25 cm/m<sup>2</sup> présente un risque élevé (20 % par année) <sup>18</sup>. Au delà de la taille de l'anévrisme, d'autres facteurs de risque sont associés à une augmentation des risques de dissection ou

rupture. Parmi ceux-ci on connaît : la présence de symptômes lors du diagnostic, une hypertension artérielle non contrôlée, le rythme de progression de l'anévrisme, la dissection de l'anévrisme et l'âge du patient lors du diagnostic <sup>9</sup>.

En plus des dissections et des ruptures aortiques, il existe d'autres pathologies de l'aorte thoracique que l'on nomme syndrome aortique aigu. D'abord, l'hématome intramural qui se caractérise par une accumulation de sang dans la paroi aortique (Figure 3A). Il s'agit du second syndrome aortique aigu le plus commun <sup>3</sup>. L'ulcère pénétrant se réfère à une lésion athérosclérotique de l'aorte qui s'ulcère et qui pénètre dans la limitante élastique interne (Figure 3B) <sup>3</sup>. L'ulcère pénétrant peut se compliquer en situation aigue d'un l'hématome intramural. L'ulcère pénétrant peut également se compliquer en pseudoanévrisme ou en rupture franche <sup>3</sup>.

**Figure 3 : Hématome intramural et ulcère pénétrant**



## *Étiologies des maladies de l'aorte thoracique*

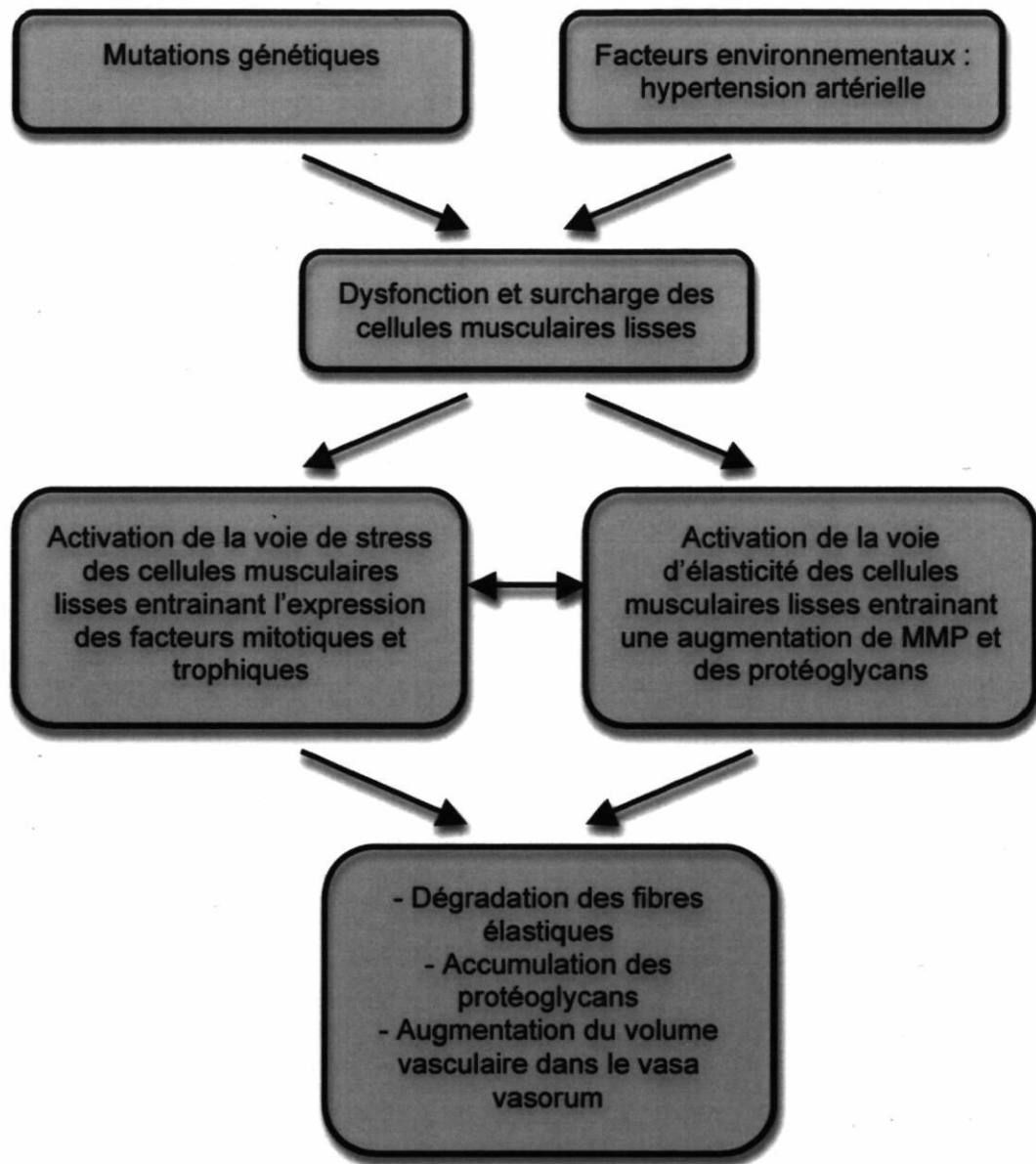
Plusieurs causes peuvent être à l'origine d'une maladie de l'aorte thoracique. L'une des principales responsables connues à ce jour est la nécrose kystique de la média; une dégénération de la média qui peut se manifester soit de façon héréditaire, soit en lien avec le vieillissement ou conséquemment à la mutation idiopathique d'un gène <sup>1</sup>. Au niveau du tissu aortique, il en résulte une perte de cellules musculaires lisses, un contenu réduit en élastine, une dégénérescence et une fragmentation des fibres élastiques ainsi qu'une accumulation de substance fondamentale basophile dans la média <sup>2,7</sup>. Selon une étude histologique, 80,7 % des cas d'anévrisme de l'aorte thoracique auraient une composante de nécrose kystique de la média <sup>1</sup>.

### Maladies héréditaires et syndromes

Un anévrisme de l'aorte thoracique sur cinq, en excluant les cas avec syndrome associé, serait d'origine génétique et impliquerait une dégénérescence de la média. Majoritairement, la transmission est autosomale dominante, mais elle peut également être autosomale reliée au chromosome X dominant ou récessif <sup>19</sup>. Certains syndromes héréditaires en lien avec une mutation génétique peuvent favoriser le développement d'anévrisme de l'aorte thoracique. Le syndrome de Marfan, par exemple, se caractérise par un défaut du gène de la fibrilline-1 (FBN-1) ou du gène TGFBR2. La mutation du gène de la fibrilline-1 entraîne une diminution ou une anomalie de la production de la protéine fibrilline-1 (l'un des constituants majeur de la matrice extracellulaire) qui augmente à son tour la disponibilité et l'activation de TGF- $\beta$  (un facteur de croissance et de réparation des tissus). Il s'en suit une anomalie dans la formation de la protéine d'élastine, ce qui affecte entre autres les systèmes cardiovasculaire, pulmonaire, oculaire et musculosquelettique <sup>6</sup>. Dans le syndrome de Marfan, d'autres gènes peuvent également être tenus responsables du développement de la maladie. Par exemple, un défaut du gène TGFBR1 et TGFBR2 qui encodent pour les récepteurs de TGF- $\beta$  peuvent résulter en la formation d'un anévrisme de l'aorte thoracique chez les individus atteints du syndrome de Marfan ou du syndrome de Loeys-Dietz <sup>20</sup>. Également, une déficience de la protéine fibuline-4 aurait pour conséquence d'augmenter la signalisation de TGF- $\beta$  dans la paroi du vaisseau, ce qui en favoriserait la dilatation <sup>20</sup>.

La protéine métalloprotéinase-2 et 9 (MMP-2 et MMP-9), une protéine mise en évidence dans la pathologie du syndrome de Marfan, participe à la dégradation des fibres élastiques et joue un rôle dans la dilatation de la paroi aortique en agissant de façon opposée à la fibrilline-1. En effet, chez le modèle animal avec syndrome de Marfan, l'expression de cette protéine serait plus marquée chez les cas présentant une dilatation aortique <sup>21</sup>. La Figure 4, inspiré de Milewicz et collaborateurs <sup>22</sup>, présente de façon résumée les mécanismes identifiés à ce jour dans la formation d'un anévrisme de l'aorte thoracique d'origine génétique.

**Figure 4** : Mécanismes en lien avec la formation d'anévrisme de l'aorte thoracique <sup>22</sup>



Les mutations génétiques et/ou les facteurs environnementaux tel que l'hypertension artérielle (causant une augmentation des pressions exercées sur la paroi aortique) entraînent l'activation des voies de stress et d'élasticité des cellules musculaires lisses de l'aorte. L'activation de ces voies occasionne une augmentation de la production de multiples facteurs trophiques (IGF-1, TGF- $\beta$ 1, MIP-1 $\alpha$  et  $\beta$ ), de MMP et des protéoglycans (combinaison d'une protéine et d'un glycosaminoglycan). Ce phénomène se produit en continu et ultimement entrainera l'accumulation des protéoglycans et la dégradation des fibres élastiques. La paroi aortique est ainsi à risque de développer une maladie de l'aorte thoracique étant donné la dégénérescence de la média occasionnée par ces voies.



Bien que le syndrome de Marfan soit le résultat de la mutation de gènes, le test génétique ne peut suffire seul au diagnostic. Plusieurs critères phénotypiques sont également à considérer. Le diagnostic clinique repose sur les critères de Gent <sup>23</sup> décrits dans le tableau 3. On retrouve une dilatation de la racine aortique ou de l'aorte ascendante dans cette population dans 70 % des cas <sup>6</sup>.

**Tableau 3 : Critères de Gent**

	Critères majeurs	Critères mineurs
Système musculosquelettique	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pectus carinatum</li> <li>- Pectus excavatum requérant une chirurgie</li> <li>- Réduction du ratio des segments supérieurs sur inférieurs ou un ratio de la longueur des deux bras sur la taille &gt; 1,05</li> <li>- Signes du poignet et du pouce</li> <li>- Scoliose &gt; 20 ° ou spondylolisthésis</li> <li>- Extension du coude diminuée (&lt; 170°)</li> <li>- Déplacement médiale de la malléole médiale (pied plat)</li> <li>- Protrusion acétabulaire</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pectus excavatum de sévérité moyenne</li> <li>- Hypermobilité des articulations</li> <li>- Palais arqué avec chevauchement des dents</li> <li>- Apparence faciale (dolichocéphalie, hypoplasie malaire, enophtalmie, rétrognathie)</li> </ul>
Système oculaire	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ectopia lentis (déplacement du cristallin)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Anomalie de la cornée</li> <li>- Allongement axiale du globe oculaire</li> <li>- Iris hypoplasique ou muscle ciliaire hypoplasique causant une diminution du myosis</li> </ul>
Système cardiovasculaire	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dilatation de l'aorte ascendante avec ou sans régurgitation mitrale affectant au moins le sinus de valsalva</li> <li>- Dissection de l'aorte ascendante</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Prolapsus mitral avec ou sans régurgitation mitrale</li> <li>- Dilatation de l'artère pulmonaire principale en l'absence de sténose aortique pulmonaire ou périphérique (&lt; 40 ans)</li> <li>- Calcification mitrale (&lt; 40 ans)</li> <li>- Dilatation ou dissection de l'aorte descendante ou abdominale (&lt; 50 ans)</li> </ul>
Système pulmonaire	Aucun	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pneumothorax spontanée</li> <li>- Bulle apicale</li> </ul>
Peau	Aucun	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Vergeture (sans lien avec une grossesse ou un changement de poids)</li> <li>- Hernie récurrente</li> </ul>
Histoire familiale / génétique	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Avoir un parent ou un enfant présentant ces critères</li> <li>- Présence d'une mutation du gène FBN-1</li> <li>- Avoir un haplotype autour du gène FBN-1 associé au développement du syndrome de Marfan</li> </ul>	Aucun
<p>Établissement du diagnostique si :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- L'histoire familiale ou génétique n'est pas contributoire, l'individu doit répondre à au moins 2 critères majeurs de 2 différents systèmes et doit avoir un 3<sup>e</sup> système atteint.</li> <li>- Une mutation d'un gène causant le syndrome de Marfan est identifiée, l'individu doit répondre à 1 critère majeur dans 1 système et doit avoir un autre système atteint.</li> </ul>		

Outre le syndrome de Marfan, deux autres syndromes: le syndrome d'Ehlers-Danlos et de Loeys-Dietz entraînent la formation d'anévrisme de l'aorte thoracique <sup>2, 6</sup>. Le trouble

génétique impliqué dans le syndrome de Loeys-Dietz est relatif à la mutation des gènes TGFBR1 et TGFBR2. Le phénotype se caractérise par une triade d'atteinte de divers organes : 1) l'hypertélorisme (écartement excessif des yeux), 2) une lèvre bifide, une fente palatine ou les deux, et 3) une tortuosité artérielle généralisée avec anévrisme vasculaire et dissection <sup>24</sup>. Le syndrome d'Ehlers-Danlos, quant à lui, est consécutif à un désordre héréditaire du tissu conjonctif consécutif à la mutation des gènes COL5A1 et COL5A2. Les individus atteints présentent : 1) une peau hyper-extensible et fragile, 2) une cicatrisation anormale avec formation de cicatrices élargies atrophiques et, 3) une hyperlaxité ligamentaire généralisée <sup>25</sup>.

### Valve aortique bicuspidie

Certaines maladies cardiaques congénitales sont elles aussi associées à des anomalies de la média telle la nécrose kystique de la média <sup>26</sup>. La bicuspidie aortique, qui est la maladie valvulaire congénitale la plus commune, serait parmi l'une d'elles. Cette malformation prédispose à des problèmes de la paroi aortique tels : la coarctation de l'aorte, la dissection aortique, la dilatation de l'aorte ascendante et la formation d'anévrisme <sup>27</sup>. En effet, selon une étude de Nistri et collaborateurs, jusqu'à 52 % d'un échantillon de jeunes hommes ayant une valve aortique bicuspidie présentaient à un niveau variable une dilatation de la racine aortique <sup>28</sup>. Ce phénomène s'observe malgré l'absence de conditions associées comme la sténose ou la régurgitation de la valve aortique <sup>29</sup>. Quoique non complètement caractérisé, la faiblesse de la paroi s'explique en partie par un contenu réduit en fibrilline-1 et une augmentation de l'expression de la protéine métalloprotéinase-2 dans la paroi aortique. Il existe de plus une transmission génétique variable dans la bicuspidie aortique <sup>30</sup>.

### Hypertension artérielle

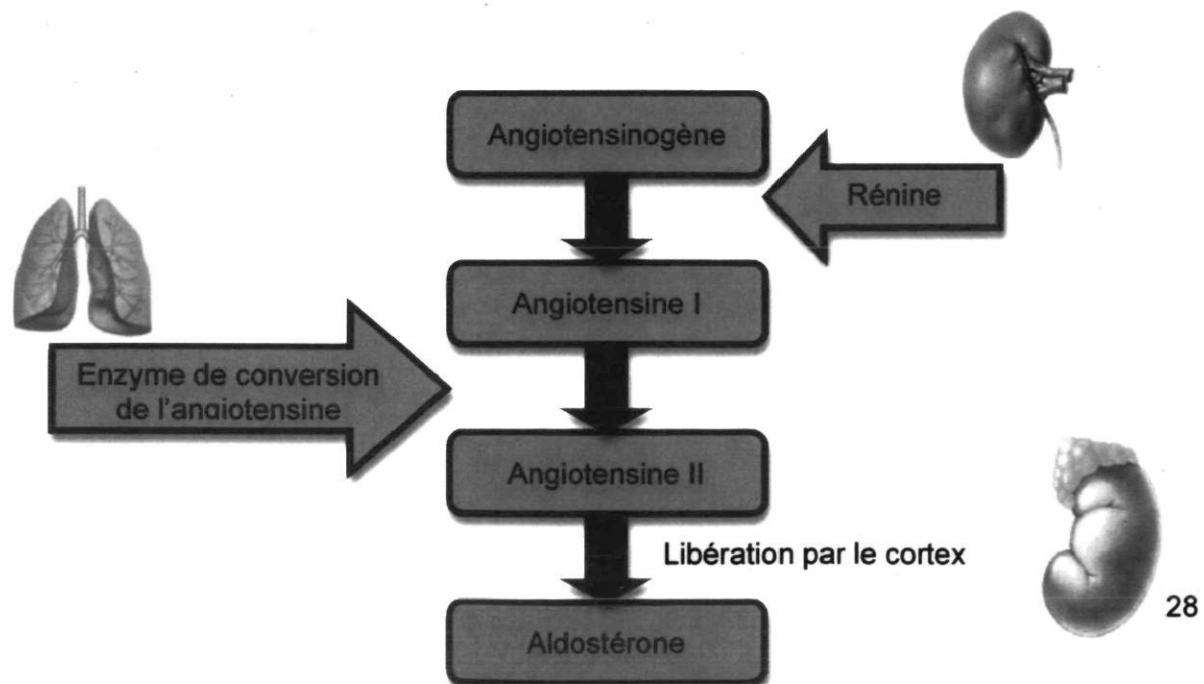
L'hypertension artérielle est à ce jour le facteur de risque cardiovasculaire le plus fortement associé à la maladie de l'aorte thoracique et joue un rôle important dans la formation et la progression de la maladie <sup>2, 5, 7</sup>. Le mécanisme exact par lequel l'hypertension artérielle influence le développement de la maladie de l'aorte thoracique est encore inconnu. Néanmoins, il est facile de concevoir qu'une pression artérielle élevée sur une paroi aortique fragilisée par la nécrose kystique de la média et l'athérosclérose puisse faire progresser la maladie. Lors de l'étude IRAD, les auteurs ont mis en évidence une forte association entre l'hypertension artérielle et la survenue des dissections

aortiques. D'après leur cohorte, 72,1 % des patients ayant expérimentés une dissection aortique présentaient un historique d'hypertension artérielle au dossier médical <sup>31</sup>. Par ailleurs, le groupe de *Yale University*, a mis en évidence une forte association entre une augmentation marquée de la tension artérielle suivant un effort physique important ou un stress émotionnel et l'avènement d'un syndrome aortique aigu <sup>32</sup>.

La hausse tout comme la baisse de la tension artérielle est régulée par plusieurs mécanismes physiologiques. L'homéostasie de la tension artérielle est prise en charge à court terme par le système nerveux et des mécanismes hormonaux, puis à long terme par des mécanismes rénaux. Le contrôle de la tension artérielle par le système nerveux sympathique se fait de deux façons : 1) par une modification du diamètre des vaisseaux sanguins ou, 2) par une vasoconstriction périphérique qui réduit l'apport sanguin à certains organes non sollicités (par exemple, lors d'un effort physique, il y a une vasoconstriction des artères viscérales pour rediriger l'afflux sanguin vers les muscles squelettiques). La régulation sympathique de la tension artérielle est régit par le centre vasomoteur du bulbe rachidien et s'effectue grâce à un influx nerveux constant. Pour ajuster à court terme la tension artérielle, ce centre reçoit de l'information via des afférences provenant des barorécepteurs, des chimiorécepteurs et des centres cérébraux supérieurs. Les barorécepteurs se situent au niveau des carotides (sinus carotidien) et tout au long de l'aorte, plus particulièrement à la crosse aortique (sinus de l'aorte). Les variations de pression enregistrées par ces deux sinus permettent un ajustement rapide de la tension artérielle, comme lors d'un brusque changement de position. Les chémorécepteurs, quant à eux, sont sensibles aux changements du pH sanguin. Une augmentation de la tension artérielle, par exemple, serait le résultat d'une diminution du pH sanguin occasionnée par une augmentation du CO<sub>2</sub> dans le sang. Finalement, le changement de pression par les centres cérébraux supérieurs en réponse à un stress est régit par le cortex cérébral et l'hypothalamus. Ceux-ci cependant n'interviennent pas de façon courante <sup>33</sup>.

Concernant la régulation de la tension artérielle à court terme, les mécanismes chimiques jouent également un rôle important. D'abord, les hormones de la médullo-surrénale (noradrénaline et adrénaline) qui sont sécrétées en réponse à un stress occasionnent une vasoconstriction des vaisseaux sanguins. Plus particulièrement, l'adrénaline produit une augmentation du débit cardiaque, mais en plus de son effet vasoconstricteur pour le reste du système, elle produit une vasodilatation des vaisseaux des muscles squelettiques et cardiaques. Au niveau du rein, la régulation de la tension artérielle se fait selon une chaîne de réaction physiologique. Le processus débute par la sécrétion de rénine, une enzyme sécrétée par les cellules juxtaglomérulaires en réponse à une diminution de la tension artérielle ou du volume plasmatique. La rénine a pour rôle de convertir le peptide angiotensinogène en angiotensine I. Cette molécule est à son tour transformée en angiotensine II grâce à l'enzyme de conversion de l'angiotensine produite par les poumons. L'angiotensine II produite occasionne une intense vasoconstriction et stimule finalement la libération d'aldostérone. Cette dernière favorise la réabsorption du sodium par les reins et il en résulte une augmentation de la tension artérielle. Ce système de régulation se nomme également le système rénine-angiotensine-aldostérone (Figure 5). Une autre hormone, l'hormone antidiurétique (ADH), agit au rétablissement de la tension artérielle. Elle provoque un ajustement de la pression artérielle en diminuant la diurèse. À l'opposé, le facteur natriurétique, libéré suite à la distension des oreillettes et des ventricules (lors d'une augmentation de la tension artérielle), a pour effet de diminuer la tension artérielle et le volume plasmatique en stimulant l'excrétion d'eau et de sodium par le rein <sup>33</sup>.

**Figure 5 :** Système rénine-angiotensine-aldostérone



À plus long terme, la régulation de la tension artérielle se fait par l'action des mécanismes rénaux de régulation sur le volume sanguin. D'abord, un mécanisme rénal direct, ne comprenant aucune action hormonale, consiste en l'élimination d'une quantité de volume plasmatique par l'urine. Lorsque la tension artérielle est élevée, il y a une augmentation de la vitesse de passage du liquide dans les tubules rénaux. Le rein est incapable de traiter le filtrat, ainsi une plus grande quantité de liquide est envoyée vers les urines pour être éliminée. Cette diminution du volume plasmatique occasionne donc une diminution de la tension artérielle. Le mécanisme rénal indirect, quant à lui, est contrôlé de façon hormonale par le système rénine-angiotensine-aldostérone qui réagit à une diminution de la tension artérielle. Cette diminution entraîne la sécrétion de rénine par le rein qui occasionnera la libération d'angiotensine II et augmentera ainsi la tension artérielle tel que décrit plus haut. Ce peptide agit sur la tension artérielle selon 3 mécanismes : 1) il agit comme puissant vasoconstricteur en augmentant les résistances périphériques, 2) il favorise la libération d'aldostérone qui entraînera une réabsorption de sodium au niveau rénal, donc de l'eau et, 3) occasionne la sécrétion d'ADH (réabsorption de l'eau) et augmente la sensation de soif<sup>33</sup>.

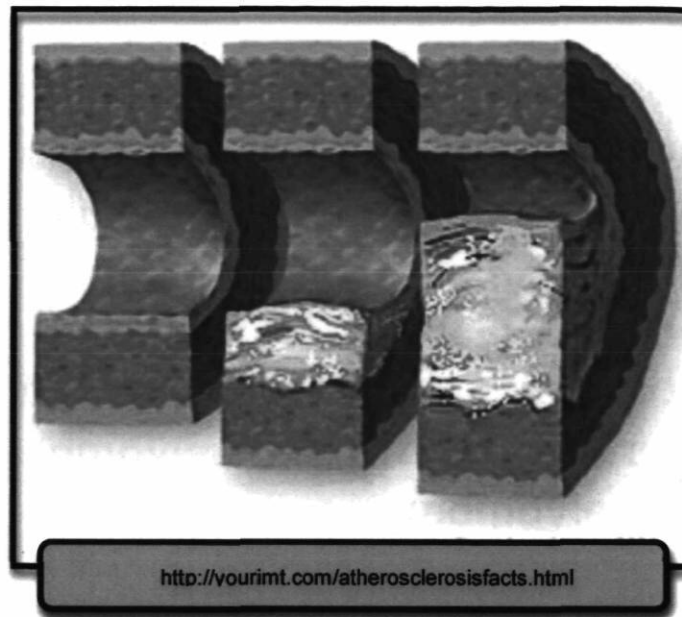
Lorsque la tension artérielle s'élève de façon chronique (> 140/ > 90 mmHg), on parle alors d'hypertension artérielle. Le développement de cette maladie chronique est attribuable à un mélange de causes héréditaires et de facteurs environnementaux tels que l'obésité, le stress, le diabète, le tabagisme, le vieillissement et une alimentation riche en sodium. Une haute tension de façon chronique dans les vaisseaux a des conséquences directes au niveau de cœur, car elle a pour effet d'augmenter le travail cardiaque. Au niveau de l'endothélium, l'hypertension artérielle entraîne des lésions au niveau de la tunique interne (intima) ce qui fragilise la paroi des artères aux maladies vasculaires et à l'athérosclérose.<sup>33</sup>.

### Athérosclérose

L'athérosclérose joue un rôle important dans le développement de la maladie vasculaire. Le processus athérosclérotique commence dès la naissance et s'étend tout au long de la vie. L'athérosclérose est une maladie caractérisée par l'accumulation de lipides et d'éléments fibreux dans la paroi de grandes artères. Cette pathologie est une

conséquence dégénérative inévitable liée au vieillissement, mais il s'agit également d'une condition inflammatoire chronique associée au métabolisme du cholestérol et à d'autres facteurs de risque de la maladie cardiovasculaire <sup>34</sup>. Le processus par lequel une plaque athérosclérotique se forme est complexe et implique son développement sur plusieurs années. Tout d'abord, il se produit une lésion au niveau de l'endothélium d'une artère qui peut être occasionnée par des substances circulantes, l'hypertension artérielle, le tabac, des infections virales ou bactériennes. Il s'en suit la fixation et l'accumulation des lipoprotéines sanguines circulantes à basse densité (les *low density lipoprotein* – LDL, plus particulièrement) dans la matrice sous-endothéliale. En réponse à cela, de la matrice et des fibres de collagène viennent s'agglomérer sur cet amas lipidique, puis le processus inflammatoire s'enclenche. Des monocytes adhèrent à la surface de l'endothélium et migrent vers l'intima par chimiotactisme. Cette réaction inflammatoire est consécutive à l'oxydation des LDL qui se produit lors du contact de la molécule de LDL avec la paroi de l'artère. À l'intérieur de la paroi, ces monocytes prolifèrent et se différencient en macrophages qui absorberont les lipoprotéines oxydées accumulées pour ensuite former des cellules spumeuses. À ce moment, le processus athérosclérotique prend la forme de stries lipidiques. Au fil du temps, les cellules spumeuses vont mourir et leur contenu en lipides fera partie intégrante de la lésion nécrotique. Puis, à l'intérieur des stries lipidiques, s'accumuleront des cellules musculaires lisses qui migreront vers la média de l'artère. Ces cellules musculaires lisses vont contribuer aux développements de la lésion en sécrétant des éléments fibreux et formeront une plaque fibreuse occlusive. Cette lésion continuera à proliférer au fil des années à travers l'adventice jusqu'à un certain point critique. Au delà de ce point, la plaque prendra de l'expansion vers l'intérieur de la lumière du vaisseau artérielle et entraînera la maladie athérosclérotique (Figure 6) <sup>34</sup>. La plaque continuera à prendre de l'expansion et les cellules faisant parties de l'athérome mourront. Il y aura dépôt de calcium et diminution de la production de collagène par les muscles lisses. La paroi deviendra ainsi plus rigide et occasionnera entre autres la formation d'anévrisme et autres maladies vasculaires et cardiovasculaires <sup>33</sup>.

**Figure 6** : Processus athérosclérotique au niveau d'une artère



La paroi artérielle de l'aorte est sujette à l'accumulation de plaques athérosclérotiques. Dans l'aorte thoracique, l'athérosclérose se définit comme une lésion sévère de l'intima qui s'étend à l'intérieur de la média occasionnant une destruction des lamelles élastiques et une atrophie du muscle lisse. Selon cette définition, 15,2 % des anévrismes de l'aorte thoracique et 3,6 % des dissections aortiques serait attribuables à une cause athérosclérotique <sup>1</sup>. Ces dépôts lipidiques dans la paroi aortique la rendent plus vulnérable à la formation d'anévrisme. À ce jour, le processus physiologique entourant le rôle de l'athérosclérose dans la formation d'anévrisme de l'aorte est plus ou moins connu <sup>7</sup>. Par contre, il a été observé que la présence d'athérosclérose dans la paroi aortique varie selon la section de l'aorte touchée. Par exemple, dans la dissection aortique, les dissections formées au niveau de l'aorte ascendante présentent moins d'athérosclérose que celles se limitant à l'aorte descendante <sup>35</sup>. De plus, la section de l'aorte ascendante la plus sujette à la dissection aortique est souvent peu atteinte par la calcification et l'athérosclérose <sup>36</sup>, ce qui rend discutable l'importance de l'athérosclérose, elle-même, dans ce processus.

Les LDL jouent un rôle clé dans le processus athérosclérotique. Les particules de LDL ont le rôle de transporter les particules de cholestérol dans le sang. Lors de leur circulation à travers les vaisseaux sanguins, les molécules de LDL sont à risque de

s'accumuler sur la paroi de l'intima grâce à l'interaction entre l'apolipoprotéine B100 (Apo-B) et la matrice extracellulaire. Cette accumulation des LDL sur la paroi endothéliale entraîne l'oxydation des particules de LDL et génèrent la réaction inflammatoire décrite précédemment <sup>37</sup>. Outre les LDL eux-mêmes, d'autres facteurs entourant cette lipoprotéine influence le processus athérosclérotique. Les particules de LDL petites et denses sont plus athérogénique que les plus grosses <sup>38</sup>. Selon l'étude Cardiovasculaire de Québec, les hommes ayant des particules de LDL inférieures à 26,5 nm avait 2,2 fois plus de risque à cinq ans d'avoir une maladie cardiaque ischémique <sup>39</sup>.

À l'opposé des LDL, les HDL (*High density lipoprotein*) semblent avoir un rôle protecteur sur la paroi des artères. En effet, il existe une corrélation inverse entre la concentration plasmatique de HDL, d'apolipoprotéine A1 (composante du HDL) et l'incidence de maladies cardiovasculaires athérosclérotiques <sup>40</sup>. Principalement, cet effet protecteur serait attribuable au transport inverse du cholestérol modulé par les HDL. Plus précisément, les HDL sont responsables du transport des particules de cholestérol de la paroi artérielle en périphérie vers le foie et les organes stéroïdogènes. Le cholestérol acheminé aux organes cibles se synthétise ensuite en lipoprotéine, acide biliaire, vitamine D et hormones stéroïdiennes <sup>41</sup>. Cette lipoprotéine contribue ainsi à diminuer le processus athérosclérotique en retirant le cholestérol emprisonné dans les macrophages <sup>42</sup>. Outre le transport inverse, il existe d'autres propriétés anti athérogène pour le HDL. Cette molécule, à l'état normal, aurait des caractéristiques anti-oxydantes et anti-inflammatoires <sup>42</sup>.

### Autres causes d'anévrisme

Il existe énormément de causes différentes aux anévrismes de l'aorte. Un trauma, tel qu'une forte décélération peut précipiter la section de la paroi aortique avec une rupture libre ou formation d'un pseudoanévrisme chronique <sup>1</sup>. Par ailleurs, un processus inflammatoire ou encore une infection au niveau de l'aorte peut aussi entraîner une dilatation de la paroi. Par exemple, une infection comme la syphilis entraîne une faiblesse de la paroi aortique suite à l'infiltration de la bactérie *Treponema pallidum* dans les vasa vasorum de l'adventice <sup>43</sup>.



Le tableau suivant (Tableau 4) tiré des articles de Boyer et de Saeed résume les principales causes existantes d'anévrismes de la racine aortique <sup>44, 45</sup>.

**Tableau 4 : Causes de dilatation de la racine aortique**

Congénitale	Dégénérative	Mécanique/ hémodynamique	Inflammatoire	Infectieuse
Syndrome de Marfan	Athérosclérose	Traumatisme	Artérite de Takayasu	Syphilis
Syndrome de Ehlers-Danlos	Hypertension artérielle	Blessure par cathéter	Artérite à cellule géante	Tuberculose
Valve aortique bicuspide	Ectasie annuloaortique	Dissection aortique	Spondylarthrite ankylosante	Virus de l'immunodéficience humaine
Syndrome de Turner		Dilatation post sténose de la valve aortique	Syndrome de Reiter	Salmonelle
Anévrisme de l'aorte familiale			Uvéite antérieur aiguë	Pneumocoque
Syndrome de Loeys-Dietz			Rhumatisme psoriasique	Staphylocoque
Sclérose tubuleuse			Arthrite rhumatoïde juvénile	
Maladie de Fabry			Maladie de Kawasaki	
Rein polykystique			Syndrome de Wiskott-Aldrich	
Ostéogenèse imparfaite			Syndrome de Behçet	
Homocystinurie			Polychondriose récurrente	
Syndrome de Noonan			Aortite idiopathique	
			Sarcoïdose	

#### *Prise en charge pharmacologique*

Étant donné le peu de symptômes associés, la découverte d'un anévrisme de l'aorte thoracique est souvent fortuite. Ce sont, par exemple, des examens de la région thoracique comme l'échographie cardiaque, le rayon-X pulmonaire ou la tomodensitométrie thoracique qui permettent de déceler la présence d'un anévrisme. Comme il existe une forte composante génétique à la maladie et que certaines conditions prédisposent à la formation d'anévrisme (un syndrome de Marfan, une bicuspidie de la valve aortique), des vérifications préventives de l'aorte sont effectuées chez les individus à risque. Ainsi, certains cas peuvent être pris en charge avant l'apparition de complications.

La prise en charge pharmacologique chez les patients connus porteurs de pathologies de l'aorte thoracique consiste habituellement à la prescription de  $\beta$ -Bloqueurs<sup>2</sup>. Cette médication est administrée dans le but de diminuer le stress exercé sur la paroi aortique lors de la systole ventriculaire. Le  $\beta$ -bloqueur a pour rôle de bloquer les récepteurs adrénergiques au niveau du cœur ce qui entraîne un effet chronotrope et inotrope négatif. De plus, cette molécule inhibe le relâchement de la rénine. Cette médication permet ainsi de diminuer le travail cardiaque<sup>46</sup>. Une étude longitudinale effectuée chez les individus avec syndrome de Marfan a démontré un effet bénéfique de l'utilisation de  $\beta$ -Bloquant (Propranolol) sur la progression de la dilatation de l'aorte. En effet, il y aurait une diminution du taux de dilatation aortique avec la prise de la médication lorsque comparé à un groupe contrôle sans médication<sup>47</sup>. Il s'agit de la seule étude avec un nombre d'individus adéquat discutant de cet effet bénéfique. Conséquemment, la Société canadienne de cardiologie recommande l'utilisation d'emblée de  $\beta$ -Bloqueur dans la population avec syndrome de Marfan<sup>48</sup>.

Une seconde molécule bien connue dans le contrôle de la tension artérielle : l'inhibiteur de l'enzyme de conversion en angiotensine II (IECA) peut être utilisée en complément aux  $\beta$ -Bloqueurs. L'IECA a pour effet de bloquer l'action de l'enzyme de conversion ce qui entraîne une baisse de la concentration d'angiotensine II, donc une diminution de l'effet vasoconstricteur de l'angiotensine II et une diminution de la sécrétion d'aldostérone<sup>49</sup>. Pour la maladie aortique, ce médicament diminuerait la rigidité aortique et réduirait le taux de dilatation de l'aorte<sup>50</sup>.

Pour la population présentant un syndrome de Marfan, une autre molécule a récemment été étudiée : les bloqueurs du récepteur de l'angiotensine - BRA (Losartan). Cette médication anti-hypertensive agit en inhibant de façon sélective la fixation de l'angiotensine II aux récepteurs AT<sub>1</sub>, se retrouvant entre autres dans le muscle lisse vasculaire. Ainsi, le Losartan fait baisser la tension artérielle en diminuant les concentrations d'angiotensine II sans jouer sur l'enzyme de conversion de l'angiotensine II<sup>49</sup>. Cette médication semble aussi très prometteuse pour réduire le taux de croissance de la dilatation de la racine aortique chez les jeunes atteints du syndrome de Marfan. Une étude a observé qu'avec la prise de Losartan, le taux de dilatation de la racine aortique était en moyenne de  $0,46 \pm 0,62$  mm par année plutôt que de  $3,54 \pm 2,87$  mm par année

avant la prise du médicament <sup>51</sup>. Le losartan est administré sur une base régulière dans la population avec syndrome de Marfan et des études prospectives sont également en cours.

Au-delà de la médication anti-hypertensive, une autre molécule est actuellement à l'étude, la doxycycline, un inhibiteur de la matrice métalloprotéinase-2 et 9. Celle-ci pourrait avoir un potentiel intéressant pour prévenir la dilatation de l'aorte. Son principal effet est de prévenir la formation d'anévrisme de l'aorte thoracique chez les individus avec syndrome de Marfan en préservant l'intégrité des fibres élastiques de l'aorte. Cela serait possible par la normalisation de la fonction vasomotrice et par la suppression de l'activation de la TGF- $\beta$  <sup>52</sup>.

La prise en charge pharmacologique agressive est également utilisée de façon aiguë. En syndrome aortique aigu (rupture ou dissection de la paroi aortique), le contrôle de la tension artérielle est primordial dans le traitement des complications. D'abord, un  $\beta$ -Bloqueur à courte action doit être administré par voie intra veineuse afin d'atteindre une fréquence cardiaque aux alentours de 60 battements par minute. Par contre, si la prise de  $\beta$ -Bloqueurs est contre-indiquée, il est préférable de donner un bloqueur des canaux calciques de type non dihydropyridines (diltiazem ou vérapamil). Si la tension artérielle demeure élevée, un IECA peut être ajouté. Par ailleurs, un vasodilatateur, entre autre la nitroglycérine intraveineuse ou le nitroprussiate de sodium, est généralement initié pour diminuer l'expansion et la propagation de la dissection en aiguë <sup>2, 3, 15</sup>.

#### *Prise en charge clinique*

Une fois le diagnostic posé, un suivi médical serré est très important puisque le diamètre d'un anévrisme continue d'évoluer avec le temps. La croissance de la dilatation est variable selon le type, les complications associées et la largeur initiale de l'anévrisme. Par exemple, un anévrisme de l'aorte thoracique descendante ou thoraco-abdominale croît plus rapidement qu'un anévrisme de l'aorte ascendante ou de l'aorte transverse. En moyenne, ils progressent respectivement de 0,19 cm/année et de 0,07 cm/année. D'autre part, un anévrisme avec dissection évolue plus rapidement qu'un anévrisme sans dissection et un anévrisme présentant un grand diamètre lors du diagnostic progresse plus rapidement <sup>17</sup>.

Diverses méthodes sont utilisées seules ou en compléments afin d'effectuer un suivi adéquat de cette condition. Tout d'abord, l'échocardiographie transthoracique est fortement utilisée chez la population avec syndrome de Marfan, car elle permet l'observation de la racine aortique et aussi de minimiser la quantité de rayons-X chez cette jeune cohorte de patients. Pour le reste de l'aorte thoracique, il est possible d'utiliser l'imagerie par résonance magnétique, l'angiographie par résonance magnétique, l'échographie transoesophagienne ou la tomodensitométrie axiale. Ces méthodes sont toutes hautement sensibles et spécifiques<sup>5, 7</sup>. Actuellement, la tomodensitométrie axiale est la méthode la plus souvent privilégiée pour le suivi des anévrismes de l'aorte.

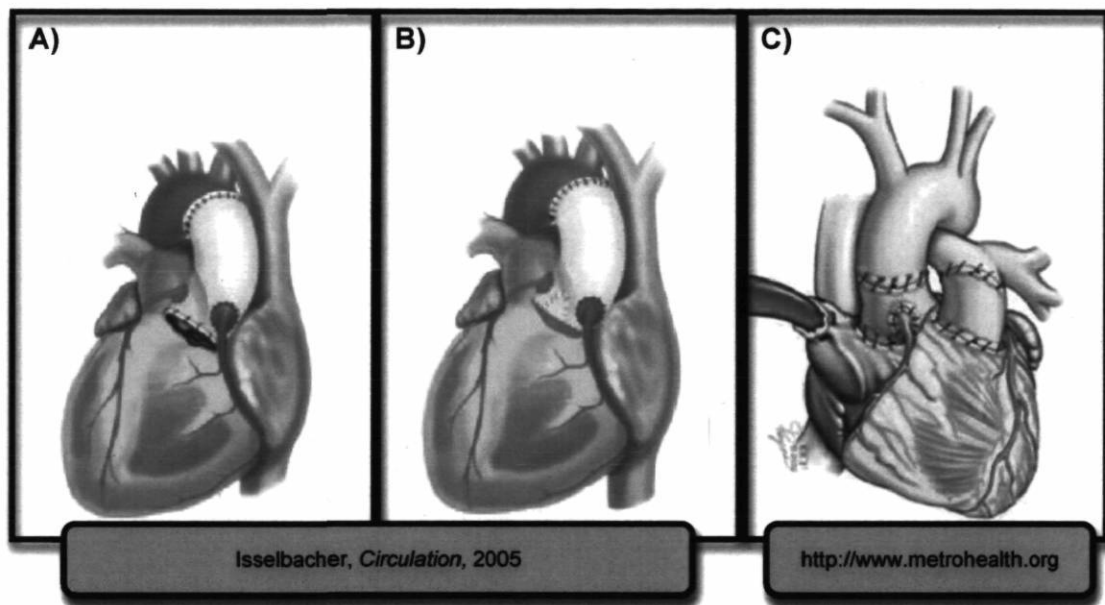
### *Prise en charge chirurgicale*

Lorsque l'anévrisme progresse jusqu'à atteindre un certain niveau de risque critique, la chirurgie devient le recours le plus approprié dans la prise en charge. À l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec, la décision de procéder à une chirurgie se base selon les critères d'indication opératoire suivant : 1) atteinte d'un diamètre  $\geq 5 - 5,5$  cm pour l'aorte ascendante ou, 2) d'un diamètre  $\geq 5,5 - 6,5$  cm pour l'aorte descendante ou thoraco-abdominale, 3) présenter des symptômes d'expansion de l'anévrisme ou, 4) de compression des organes et tissus avoisinants, 5) une croissance en diamètre  $> 0,5 - 1$  cm/année, 6) l'atteinte d'un diamètre  $\geq 4 - 5$  cm chez les individus avec syndrome Marfan ou Loeys-Dietz. La décision de procéder ou non à une chirurgie dépend ultimement de la balance entre le risque opératoire et le risque de rupture.

Dans une revue de littérature d'Isselbacher qui fait la description des différentes chirurgies couramment pratiquées par les chirurgiens cardiaques, trois techniques sont décrites pour le remplacement de l'aorte ascendante. La plus commune est connue sous le nom de procédure de Bentall. Cette technique consiste au remplacement de la racine aortique et de la paroi de l'aorte dilatée par un greffon aortique valvé. Dans cette chirurgie, la valve aortique, la racine aortique et l'aorte ascendante sont excisés et un tube de dacron incorporant une valve biologique ou mécanique est suturé sur l'anneau aortique et sur l'aorte ascendante distale. Les artères coronaires droite et gauche sont réimplantées sur le greffon (Figure 7A)<sup>7</sup>. Dans le cas où la valve aortique est saine, une procédure de remplacement de la racine aortique en préservant la valve aortique native du patient peut être pratiquée. Plusieurs variations ont été décrites mais le principe

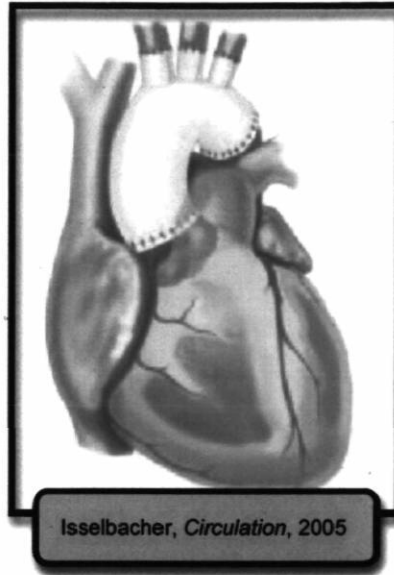
repose sur l'excision de tout le tissu aortique de la racine et la reconstruction anatomique de la valve aortique afin de préserver sa compétence <sup>7</sup>. La troisième méthode quoique moins utilisée en pathologie anévrismale, porte le nom de procédure de Ross. Il s'agit du remplacement de la racine aortique par la racine du tronc pulmonaire (incluant la valve pulmonaire) du patient. Le tronc pulmonaire est ensuite remplacé par une homogreffe pulmonaire cryopréservée. Les artères coronaires seront réimplantées à la nouvelle racine aortique composée par le tronc pulmonaire (Figure 7C) <sup>7</sup>.

**Figure 7** : Remplacement de la racine aortique et de l'aorte ascendante



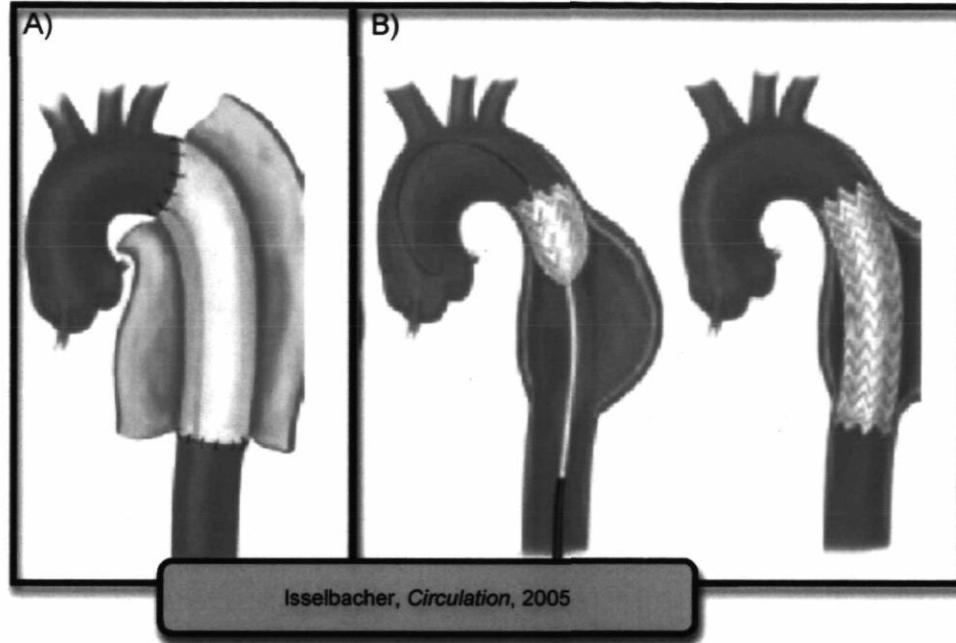
L'aorte transverse (arc aortique) est un défi plus important pour les chirurgiens car les risques d'accident vasculaire cérébrale sont plus élevés. La procédure est compliquée car trois vaisseaux importants (le tronc brachio-céphalique, l'artère carotide gauche et l'artère sous-clavière) sont issus de l'arc aortique. Lors de la chirurgie, en plus d'éciser la section anévrismale les trois artères doivent être réimplantées au greffon. Plusieurs méthodes ont été décrites pour remplacer l'arc aortique comme par exemple la prothèse à multi-branches (Figure 8) <sup>7</sup>. L'amélioration des méthodes de protection cérébrale et l'avènement de chirurgiens dédiés à ces pathologies ont permis de réaliser ces opérations majeures avec des taux de mortalité et d'accidents cérébraux combinés de moins de 10%.

**Figure 8 : Remplacement de l'aorte transverse**



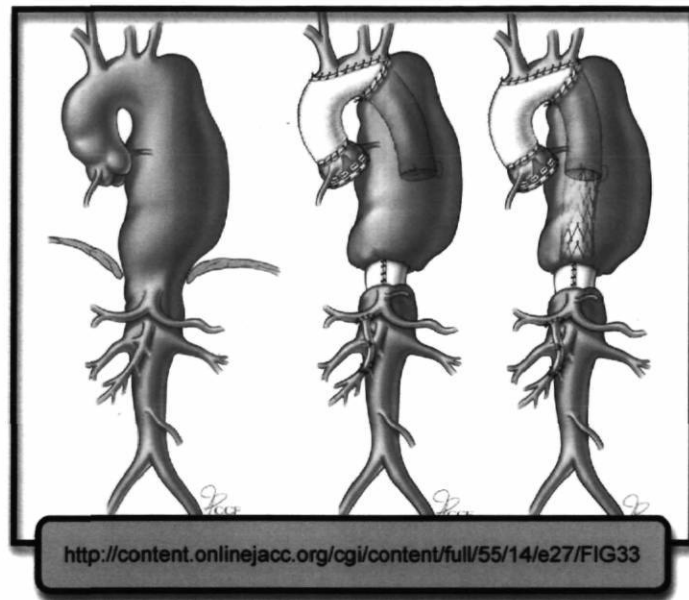
Le remplacement de l'aorte descendante comporte des risques spécifiques. La résection standard par voie ouverte consiste à remplacer le segment atteint par une prothèse de dacron (Figure 9A). Toutefois, cette chirurgie peut entraîner certaines complications dont la paraplégie. Celle-ci est secondaire à une ischémie de la moelle épinière. Afin de diminuer les risques opératoires, lorsque les critères anatomiques sont favorables, une alternative de traitement moins invasive a été mise au point : l'endoprothèse vasculaire. Cette prothèse est insérée à l'intérieur de l'aorte par une approche fémorale dans la majorité des circonstances. L'endoprothèse montée sur un cathéter est alors déployée se fixant de part et d'autre de l'anévrisme sur une paroi aortique non dilatée. La paroi de l'aorte présentant un anévrisme n'est plus en contact avec le flux sanguin et ainsi empêche la progression de l'anévrisme (Figure 9B) <sup>7</sup>. Ce type de procédure comporte plusieurs avantages en comparaison à une chirurgie ouverte dont une diminution du risque de mortalité périopératoire (6 % pour l'endoprothèse vs. 17 % pour la chirurgie ouverte) et une diminution du nombre de complications neurologiques majeures (5 % pour l'endoprothèse vs. 14% pour la chirurgie ouverte). Toutefois, la durabilité de l'endoprothèse demeure incertaine et nécessite un suivi radiologique à vie <sup>53</sup>.

**Figure 9** : Remplacement de l'aorte descendante A) approche standard B) endoprotèse



Les cas plus complexes pour la chirurgie se révèlent lorsque plusieurs sections de l'aorte sont atteintes. Dans le cas d'une chirurgie éleative, l'anévrisme le plus à risque sera opéré en premier, puis l'autre suivra lors d'une seconde intervention. En situation plus urgente, il arrive parfois que tous les anévrismes doivent être pris en charge lors de la même procédure. La chirurgie devient alors plus complexe et plus à risque de complications (paraplégie et mortalité). Pour ce type d'intervention, une technique mise en place dans les années 80, la trompe d'éléphant (*Elephant trunk*), est habituellement utilisée (Figure 10). Depuis cette première technique, une variante de cette procédure a été développée. Elle porte le nom de trompe d'éléphant congelée (*Frozen elephant trunk*). Dans cette alternative, deux techniques chirurgicales sont utilisées. Un greffon de Dacron est fixé en proximale afin de remplacer la portion de l'anévrisme ascendant ou transverse dilatée puis une endoprothèse est introduite à la suite dans l'aorte descendante et fixé à la première prothèse. Ceci permet potentiellement de remplacer toute l'aorte thoracique durant la même procédure<sup>54</sup>.

**Figure 10** : Procédure trompe d'éléphant



Les chirurgies de l'aorte thoracique sont progressivement devenues plus sécuritaires suite à l'amélioration des techniques chirurgicales, de la protection cérébrale et médullaire et de l'établissement d'équipes spécialisées dans le traitement de ces pathologies se sont grandement améliorés. Les risques de mortalité et de complications neurologiques demeurent élevés en situation d'urgence principalement si d'autres facteurs de risques sont associés tels, l'âge avancé, la présence de d'autres comorbidités significatives, la présence de malperfusion et un anévrisme extensif<sup>8</sup>

#### *Prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaire*

Dans la littérature traitant des anévrismes de l'aorte thoracique, il existe peu d'étude systématique sur l'évaluation et la prise en charge des facteurs de risque de la maladie cardiovasculaire. Sachant que le diagnostic précoce d'un anévrisme de l'aorte thoracique est difficile puisque souvent asymptomatique<sup>7</sup>, la prise en charge des facteurs de risque une fois l'individu atteint est donc doublement importante<sup>9</sup>. Malheureusement, outre les antécédents familiaux et l'hypertension artérielle, peu d'autres facteurs de risque ont été isolés pour les anévrismes de l'aorte thoracique. Pourtant, ces patients devraient être considérés en prévention secondaire, puisqu'ils ont une maladie vasculaire ce qui implique une prise en charge agressive des nombreux facteurs de risque connus de l'athérosclérose (hyperglycémie, dyslipidémie, hypertension artérielle et obésité). Récemment, une étude dans la population avec syndrome de Marfan a révélé que



l'obésité est associé à un plus haut taux de complications aortique <sup>56</sup>. Par ailleurs, un anévrisme de l'aorte thoracique de type athérosclérotique serait associé à une présence accrue d'hypertension artérielle, d'obésité et d'antécédents d'accidents vasculaires cérébraux lorsque comparé à une population avec anévrisme de l'aorte abdominale <sup>57</sup>. Pour l'anévrisme de l'aorte abdominale, une pathologie souvent comparée à l'anévrisme de l'aorte thoracique, mais différente sur plusieurs points, il semble que le tabagisme, la maladie coronarienne, l'athérosclérose, le haut taux de cholestérol et l'histoire familiale d'anévrisme de l'aorte abdominale seraient des facteurs de risque fortement associés à cette maladie <sup>57, 58</sup>. À noter que l'incidence de diabète ne serait pas associée, voir serait peut-être inférieure dans la population avec anévrisme de l'aorte abdominale <sup>59</sup>. Finalement, le tabagisme aurait quant à lui été présenté comme un facteur précipitant l'expansion des anévrismes de l'aorte thoracique <sup>60</sup>.

### Hypertension artérielle

Dans le cas de la dissection aortique, comme pour les anévrismes de l'aorte thoracique, l'hypertension artérielle serait un facteur de risque considérable. Selon une petite étude de 50 participants, les trois facteurs qui influencerait le plus les risques de rupture de l'aorte ou amenant à une chirurgie dans une population ayant souffert d'une dissection de l'aorte thoracique de type B serait la tension artérielle moyenne, la maladie pulmonaire obstructive chronique et l'âge. De plus, selon cette étude, les individus plus âgés n'étant pas traités de façon optimale pour leur hypertension artérielle seraient plus à risque de rupture aortique <sup>61</sup>. Les études pharmacologiques vont également dans le même sens. En effet, tel qu'il a été décrit précédemment dans la section prise en charge pharmacologique, le traitement par anti-hypertenseur ( $\beta$ -bloqueur, IECA et BRA), dans un contexte de maladie génétique, ralentirait la progression des anévrismes de l'aorte thoracique <sup>47, 50, 51</sup>. Ainsi, le traitement de l'hypertension artérielle aurait un impact positif sur la maladie. Cet effet favorable du traitement de la tension artérielle est également reconnu dans le contexte de la maladie cardiovasculaire. La prise d'anti-hypertenseur chez les individus normotendus en prévention secondaire de maladie cardiovasculaire diminuerait les risques de complications post événement. Le risque relatif d'infarctus du myocarde serait diminué de 20 %, celui de mortalité cardiovasculaire de 17 % et la mortalité de toutes causes de 13 % <sup>62</sup>. Le même parallèle n'a pas encore été prouvé dans les cas de l'anévrisme de l'aorte thoracique.

## Profil lipidique

Tout comme pour l'hypertension artérielle, l'athérosclérose est associée dans la genèse des maladies de l'aorte thoracique. La prise en charge de l'athérosclérose par le traitement de la dyslipidémie n'a pas été clairement étudiée dans la maladie de l'aorte thoracique. Toutefois, certaines études portant sur le traitement de la dyslipidémie ou encore sur les concentrations sanguines en lipides ont été effectuées chez des individus atteints d'un anévrisme de l'aorte abdominale. Dans ce contexte, la prise d'un hypolipémiant sous forme de statine chez les individus avec un anévrisme infra-rénal diminuerait le taux d'expansion de la dilatation. En effet, les individus avec anévrisme de l'aorte abdominale sous statine présentaient un rythme de croissance d'anévrisme moyen de 2,0 mm/année tandis que pour les individus n'utilisant pas cette médication, le rythme était plutôt de 3,6 mm/année <sup>63</sup>. Les conclusions de cette étude doivent néanmoins être évaluées avec prudence puisqu'il s'agit d'une petite étude rétrospective. En 2010, une étude à plus grande échelle est arrivée à une conclusion différente. Celle-ci rapporte que le traitement avec statine tout comme la concentration de LDL sanguin n'influence pas le rythme de croissance d'un anévrisme de l'aorte abdominale. Ainsi, les auteurs se questionnent à savoir si les mécanismes favorisant la croissance de la dilatation seraient distinct de ceux qui engendrent l'athérosclérose <sup>64</sup>. Le lien entre le traitement de la dyslipidémie et les anévrismes de l'aorte abdominale serait donc faible selon cette étude. Maintenant, concernant plus spécifiquement les concentrations de lipides sanguins, une étude s'est intéressée à la relation entre leurs concentrations et l'incidence d'anévrisme de l'aorte abdominale dans une population d'hommes âgés de plus de 65 ans. Ils ont démontré une association entre une faible concentration de HDL et la présence d'un petit anévrisme de l'aorte abdominale. À l'opposé, aucune relation n'a été identifiée entre les concentrations de LDL et de triglycérides et les anévrismes de l'aorte abdominale <sup>65</sup>. Une seconde étude s'étendant maintenant à un plus grand échantillonnage d'âge a observé une relation semblable; un haut taux de cholestérol total et un faible taux de HDL étaient significativement associés au risque d'anévrisme de l'aorte abdominale <sup>66</sup>. Le sujet reste donc assez vague pour conclure sur la relation existant entre le traitement de la dyslipidémie et la dilation de l'aorte. De plus les données demeurent non investiguées pour l'aorte thoracique.

Suite à ces observations par rapport à l'hypertension artérielle et la dyslipidémie, l'*American Heart Association* a émis une recommandation visant la prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaire et l'optimisation du traitement de l'hypertension artérielle et du profil lipidique dans la population atteinte d'une maladie de l'aorte thoracique<sup>3</sup>. Compte tenu du manque d'études à grande échelle dans la population atteinte d'anévrisme de l'aorte thoracique, l'un des objectifs de ce projet de recherche est de documenter la prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaire traditionnels dans cette population. Dans son ensemble, ce projet permettra également de dresser le profil des individus atteints en ce qui a trait aux facteurs de risques cardiovasculaires. Les facteurs de risque qui seront étudiés se limiteront à ceux reconnus par l'*American Heart Association* : l'âge, le genre, l'histoire familiale et personnelle de maladie cardiovasculaire ou d'anévrisme, l'hypertension artérielle, le profil lipidique, le diabète de type 2, le tabagisme et l'obésité<sup>67</sup>.



## **Objectifs**

Par la présente étude, nous souhaitons évaluer la présence et la prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaires chez les individus ayant une maladie de l'aorte thoracique dans un environnement clinique typique orienté : la Clinique des maladies de l'aorte thoracique de l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec.

- Nous caractériserons la population atteinte d'une maladie de l'aorte thoracique en ce qui a trait à leurs facteurs de risque cardiovasculaires et nous évaluerons la prise en charge de ceux-ci. Les variables étudiées seront: l'âge, le genre, l'histoire familiale et personnelle de maladie cardiovasculaire ou d'anévrisme, l'hypertension artérielle évaluée en clinique et par monitoring ambulatoire de tension artérielle (MAPA), le taux de cholestérol total, le taux de HDL, le taux de LDL, le taux de triglycérides, le taux d'apolipoprotéine-B100 (Apo-B), le diabète de type 2, le tabagisme et l'obésité. Il s'agit de la première étude dans le secteur des maladies de l'aorte thoracique incluant une évaluation de la tension artérielle par MAPA et du profil lipidique par l'Apo-B.

## **Hypothèses**

- Dans cette population, la prise en charge des facteurs de risque (hypertension artérielle, profil lipidique et adiposité) sera sous optimale.



## CHAPITRE 2 : MÉTHODE





## **Introduction à la méthode**

Dans un contexte clinique, nous avons prospectivement recueilli les données anthropométriques, le profil lipidique, les valeurs de tension artérielle et l'histoire médicale de 350 patients consécutifs s'étant présentés à une visite de suivi à la clinique des maladies de l'aorte thoracique de l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec. Cette clinique couvre le bassin de population regroupant l'Est du Québec, ce qui comprend au-delà de 600 patients par année. Ce projet de grande envergure fut possible grâce à la collaboration exceptionnelle des membres de la clinique : les Dr François Dagenais et Éric Dumont, ainsi qu'aux infirmières Brigitte Dion et Maryse Royer. Par ailleurs, une collaboration avec l'infirmière Nathalie Vadeboncoeur du Pavillon de prévention des maladies cardiaques de l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec, a permis l'élaboration du groupe contrôle composé d'individus en prévention secondaire. Et finalement, l'aide du Dr Paul Poirier à l'analyse des résultats obtenus en clinique et à la prise en charge des facteurs de risque découverts a permis de mettre sur pied ce programme exemplaire de traitement des facteurs de risque cardiovasculaire dans une population atteinte d'une maladie de l'aorte thoracique.



## **CHAPITRE 3 : ARTICLE**



## **ASSESSMENT OF CARDIOMETABOLIC RISK PROFILE IN PATIENTS WITH THORACIC AORTIC DISEASE**

Marjorie Bastien BSc<sup>a,c</sup>, François Dagenais MD, FRCS<sup>a,b</sup>, Éric Dumont MD, FRCS<sup>a,b</sup>,  
Nathalie Vadeboncoeur RN, MSc<sup>a,c</sup>, Brigitte Dion RN<sup>a</sup>, Maryse Royer RN<sup>a</sup>, Thierry  
Gaudet-Savard MSc<sup>a,b</sup>, and Paul Poirier MD PhD, FRCPC<sup>a,c</sup>

From the <sup>a</sup> Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec, <sup>b</sup> Faculté de  
médecine of Université Laval, <sup>c</sup> Faculté de pharmacie of Université Laval, Québec,  
Canada

This work was supported by the Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de  
Québec foundation support granted to Dr Paul Poirier

Paul Poirier MD, PhD, FRCPC, FACC, FAHA  
Associate Professor/Laval University Faculty of Pharmacy  
Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec  
2725 Chemin Sainte-Foy  
Quebec City, QC, Canada, G1V 4G5  
Phone: 418-656-4767 Fax: 418-656-4581  
E-mail: Paul.Poirier@criucpq.ulaval.ca

Word count: 6402



## **Summary**

Cardiovascular risk factors in the population with thoracic aortic disease are not well defined. The aim of this study was to characterize the cardiometabolic risk profile of patients with thoracic aortic disease followed up in a dedicated thoracic aortic disease clinic. Our results showed that systemic hypertension (67 %), abdominal obesity (49 %), dyslipidemia (48 %) and positive tobacco use (32 %) were prevalent among our population. In terms of management, thoracic aortic disease population may not be considered optimally treated for dyslipidemia, systemic hypertension and finally for abdominal obesity.

## **Abstract**

**Background:** Cardiovascular risk profile as well as adiposity assessment data in patients with thoracic aortic disease (TAD) is sparse.

**Design:** The aim of this study was to characterize the cardiovascular risk profile of patients with TAD followed in a dedicated clinic.

**Methods:** We prospectively collected anthropometric data, blood pressure data and blood samples from all recruited patients from our TAD clinic. Same measures have been taken in a control group initiating a secondary prevention program.

**Results:** At all, 286 patients with TAD (TADgr) and 116 control (Cgr) have been recruited. Body mass index was higher in the Cgr than in the TADgr; ( $30.0 \pm 6.1$  vs.  $27.2 \pm 4.9$  kg/m<sup>2</sup> respectively;  $p < 0.0001$ ). We observed no statistical difference between groups for waist circumference (TADgr:  $93.1 \pm 15.2$  and  $103.6 \pm 14.5$ , Cgr:  $95.0 \pm 13.4$  and  $106.3 \pm 14.8$  cm; respectively for women and men,  $p = 0.0587$ ). In terms of lipid profile, LDL-C was  $2.44 \pm 0.88$  in the TADgr and  $2.09 \pm 0.82$  mmol/L in the Cgr ( $p = 0.0002$ ). Also, a higher percentage of patients in the TADgr were over the LDL-C target of 2 mmol/L (63.3 % in the TADgr vs. 46.1 % in the Cgr;  $p = 0.0021$ ). However, Apo-B were similar between the two groups ( $p = 0.4113$ ). Finally, blood pressure was higher in TADgr ( $135 \pm 19/76 \pm 11$  mmHg) vs. patients in the Cgr ( $129 \pm 17/71 \pm 11$  mmHg;  $p = 0.0027$ ). According to ABPM, 49.3 % of patients in the TADgr were not at target for daytime and/or nighttime blood pressure.

**Conclusions:** Cardiovascular risk factors (hypertension dyslipidemia and abdominal obesity) are prevalent and are not well manage in patients with TAD followed in a dedicated clinic.

**Key words:** Thoracic aortic aneurysm, cardiovascular risk factors and obesity



## Introduction

Aortic aneurysms may be divided in thoracic aortic aneurysm (TAA) and abdominal aortic aneurysm (AAA). In Europe, a study reported a prevalence of thoracic aortic disease (TAD) of 16.3 per 100 000 per year for men and 9.4 per 100 000 per year per women (1). It is a very morbid and deadly condition especially when treated emergently (2, 3). Indeed, in subjects reaching the hospital alive, the 30-days mortality was reported to be between 10-37 % for aortic dissections, 5-10 % for non-ruptured TAA and up to 71 % for thoracic aortic rupture (1). In order to potentially reduce the rate of complications, one must focus on the patient's aortic diameter at follow up and on the cardiovascular risk factors. Thus, dedicated aortic clinics have been established to prospectively follow patients with TAD.

Systemic hypertension plays a major role in TAD. It is largely accepted that systemic hypertension may negatively impact aneurysm formation and aortic complications, mainly aortic dissection and aortic rupture (4-6). The International Registry of Acute Aortic Dissection reported a history of systemic hypertension in 72.1 % of patients with aortic dissection (3). Recently, the American Heart Association guidelines recommend to optimize medical treatment for systemic hypertension and lipid profile in patients with TAD (7). However, treatment of lipid profile has not been investigated in the TAD population and remains controversial in abdominal aortic diseases (8, 9). Other than for Marfan patients, no literature describes thoroughly the cardiovascular risk profile and their management in a TAD population (10-12). Literature evaluating the cardiovascular risk profile as well as adiposity indices in patients with TAD is sparse (13, 14) and included a small number of patients. In one study, patients with TAD (n=132) were compared to patients with AAA (n=211). The authors concluded that patients with TAD had a significantly greater prevalence of systemic hypertension, obesity and cerebral infarction compared to patients with AAA (13). Other authors focused on the obesity prevalence in the Marfan syndrome population (n=50) (14). Interestingly, obesity using body mass index (BMI) was not more prevalent in Marfan patients than in the general population. However, obesity in the Marfan syndrome was associated with a higher risk of aortic complication (14). Until now, no study describes the cardiovascular risk factors using waist circumference, apolipoprotein-B (Apo B) (15) and ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) in TAD patients (16).

The aims of this study were; 1) to evaluate the management of cardiovascular risk factors in TAD patients followed at the TAD clinic at the Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec (IUCPQ) and, 2) to characterize TAD patients in terms of cardiometabolic risk profile using waist circumference, Apo-B and ABPM. We hypothesized that our patients will show a high prevalence of cardiovascular risk factors, which will not be optimally treated in the vast majority.

## **Methods**

We prospectively collected anthropometric data from 350 eligible patients consulting at the TAD clinic of l'IUCPQ. For all recruited patients, nurses and kinegiologist collected anthropometric data, personal and familial medical history, fasting blood glucose, lipid profile with Apo-B and office blood pressure. Also, ABPM was performed. In order to have a more homogenous group, we excluded from the 350 patients recruited, patients with Marfan (n=26), Loeys-Dietz (n=2) or Ehlers-Danlos (n=1) syndrome, TAD secondary to trauma (n=21), patients with coarctation of the aorta (n=6) and patients under the age of 40 years old left (n=8). Also, patients unable to stay in the standing position and patients with other clinical consideration limiting evaluation such as cognitive disorders or emotional distress were excluded. This group (TAD group) was compared to a control group composed of patients initiating a cardiac rehabilitation program. All control patients had a history of cardiovascular disease, and/or type 2 diabetes. Data were collected during the first evaluation visit to the rehabilitation program and all same measurements were taken, except for ABPM.

### *Anthropometric Data*

For both groups, height, weight, and waist circumference (WC) were measured by a trained nurses or kinesiologist as published previously (17). Height and weight were recorded to the nearest centimeter and to the nearest 100 g respectively. BMI was calculated as weight (kg) / height (m<sup>2</sup>). Patients were weighed using a Tanita body composition monitor (TBF-300A Body Composition Analyzer, Tanita, Arlington Heights, IL). BMI values were classified according to The Obesity Society classification (18) and fat

percentage (fat %) values were analyzed based on the NIH/WHO healthy guidelines for adults (19). WC data have been categorized according to both the International Diabetes Federation target (< 80 cm for women and < 94 cm for men) as well as with the Obesity Society cutoffs (< 88 cm for women and < 102 cm for men) (18, 20). For patients wearing a pacemaker or a defibrillator, the Tanita monitor was not used according to the manufacturer and patients were weighted by a standard weighing machine.

### *Biochemistry*

A 12 hours fasting lipid profile was performed within the month following the visit for both groups. Analysis included complete blood count, blood glucose, lipid profile [total-cholesterol (T-Chol), triglycerides (TG), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C)] and Apo-B. Lipid profile targets were based according to the Canadian guidelines (15).

### *Blood Pressure*

During the visit, nurses measured office blood pressure on both arms in a sitting position after a 5 minutes rest with an automatic device (Welch Allyn 52000 ou 53N00). Mean of both arms values was used for analysis. When the clinical context did not permit accurate measurement on both arms such as coverage of the left subclavian artery by an endoprosthesis, only one arm blood pressure was considered valid. Following the clinical visit, a 24-hr AMBP was performed within four weeks. During the day, blood pressure was taken every 20 minutes and every 60 minutes during the night. The nighttime period was set between 23h to 7h for day workers. Only mean value during day and night will be used for analysis since mean 24-hr was unavailable in some reports. Patients unable to decrease their mean nighttime blood pressure of at least 10 % compared to daytime were classified as *non-dippers*.

### *Medical History*

Nurses collected medical history including tobacco use during the follow-up visit for both groups and diagnosis were confirmed with the medical files. A positive tobacco use was considered as a current consumption or a history of tobacco use of less than 5 years (21).

### *Statistical Analysis*

Results are presented as mean  $\pm$  standard deviation unless specified otherwise. Proportion of patients not considered at target in terms of risk profile was calculated. Differences between groups and genders were performed using an unpaired Student t test and Pearson Chi-square. A difference less than 0.05 was considered significant. Statistical analyze were performed using Jump software (Version 8.0, SAS Institute Inc, Cary, NC).

### **Results**

The final TAD population recruited for the study included 286 patients; 90 women and 196 men. Patients' characteristics and risk factors are described in Table 1. The TAD population is compared to a control group of 116 patients similar in gender proportion (mostly men: 68.5 % for the TAD group and 69.0 % for the control group,  $p=0.9329$ ) and age (mean age of 67.5 years for the TAD group and 65.6 years for the control group,  $p=0.0918$ ). Etiology of the TAD are described in the Table 2. From the pathology report, 157 (54.9 %) patients had a TAD due to atherosclerosis, 74 (25.9 %) patients had a concomitant aortic valve disease and 43 (15.2 %) had a TAD secondary to medial cystic necrosis. Concomitant health conditions are presented in Table 2. Ascending TAA was the most prevalent aneurysm localization representing about half the thoracic disease referred in our center. A majority of patients (67 %) showed a history of systemic hypertension. Dyslipidemia was encountered in 48 % of patients. History of atherosclerotic coronary/vascular disease (30 %) was less prevalent. We observed a small prevalence of diabetes mellitus (13 %). In the control group all parameters except for AAA and tobacco use were more prevalent. Indeed, tobacco use (32 %) was more prevalent in the TAD group compared to the control group (16 %),  $p=0.0074$ .

### *Anthropometry*

According to BMI, fewer patients were overweight/obese (BMI > 25 kg/m<sup>2</sup>) and obese (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>) in the TAD group (65.0 and 24.8 %, respectively) compared to the control group (81.9 and 50.9 %, respectively),  $p<0.0001$  (Figure 1A). Regarding

abdominal obesity, 186 (74.4 %) patients in the TAD group depicted WC over the International Diabetes Federation target or Canadian guidelines (women < 80 cm and men < 94 cm) (15, 20), while 122 (48.8 %) were over the Obesity Society and Obesity Canada less restrictive cutoffs (women < 88 cm and men < 102 cm) (18). No statistical difference was found in comparison with the control group,  $p=0.0732$ . For fat %, 52.7 % of patients exceed the healthy target considered for age significantly less than in the control group (78.6 %),  $p<0.0001$ .

#### *Lipid profile*

Lipid profile data are presented in Table 1. T-Chol (4.42 vs. 4.14 mmol/L,  $p=0.0146$ ) and LDL-C (2.44 vs. 2.09 mmol/L,  $p=0.0002$ ) were higher in the TAD group than in the control group. For each lipid value in both groups, a considerable proportion of patients were not at target (Figure 1B). This is particularly true in the TAD group when compared to the control group, respectively: T-Chol (26.0 vs. 14.8 %,  $p=0.0171$ ) and LDL-C (63.3 vs. 46.1 %,  $p=0.0021$ ). When taking only LDL-C and Apo-B in consideration, 65.2 % of patients in the TAD group and 49.6 % of patients in the control group ( $p<0.0001$ ) did not achieve the Canadian lipids target for one or both values. In the TAD group not optimally treated patients, 43.6 % were taking no hypolipidemic medication.

#### *Blood pressure*

ABPM was available only in the TAD group; about three quarters (73 %) of patients in this group ( $n=215$ ) underwent a valid ABPM. Mean daytime value for the whole population was 125/72 mmHg (Table 1). The Canadian Hypertension Society recommends mean daytime value target < 135/85 mmHg (22). Considering this specific recommendation, 21.9 % of patients were not at target for systolic and/or diastolic blood pressure. During nighttime, mean value was 117/65 mmHg (Table 1). Recommendations for nighttime are not well established, but considering the target < 120/70 mmHg from the European guidelines (23), 45.5 % of patients were above this threshold. In addition, a majority of patients (62.0 %) were considered non-dippers (data not show). Thus, 49.3 % of patients were not optimally managed regarding daytime and/or nighttime ABPM. Among these, only 15 out of 106 (14.2%) were not taking antihypertensive medication while 85.8 % of these patients were already treated for systemic hypertension. On the other hand, mean

office blood pressure was higher in the TAD group; 134/76 mmHg compared to 129/71 mmHg in the control group,  $p=0.0027$  (Table 1). Also, 39.5 % of patients in the TAD group and 32.8 % in the control group were over the office blood pressure target ( $< 140/90$  mmHg and  $< 130/80$  mmHg for patients suffering diabetes mellitus),  $p=0.0965$  (Figure 1C).

#### *Diabetes mellitus*

The prevalence of diabetes mellitus was higher in the control group (34.8 %) than in the TAD group (12.9 %),  $p<0.0001$ . Fasting blood glucose was higher in the control group; 6.26 mmol/L compared to 5.62 mmol/L in the TAD group,  $p<0.0001$  (Table 1). Furthermore, a higher percentage of patients in the control group (19.3 %) exceeded the 7 mmol/L cutoff for fasting blood glucose compared to the TAD group (7.4 %),  $p=0.0001$ .

## **Discussion**

The present study demonstrates that cardiovascular risk factors are prevalent in a population with TAD. Indeed, systemic hypertension was present in about two third of patients followed by abdominal obesity (49 %), dyslipidemia (48 %), tobacco use present or past ( $< 5$  years of cessation) (32 %) and atherosclerotic coronary and/or vascular disease (30 %). Although, the TAD population was not as severe as the secondary prevention group (control group) in terms of medical history. Cardiovascular risk factors management in the TAD was not optimal for systemic hypertension particularly during nighttime, for dyslipidemia according to LDL-C and finally for abdominal obesity. Indeed, there were 40 % of patients over target for systemic hypertension according to office blood pressure (49 % according to ABPM), 63 % over target for LDL-C and 49 % over target for abdominal obesity compared to 33 %, 46 % and 61 % respectively in the control group.

The pathophysiology of TAD may involve an atherosclerotic process which reinforces the importance of cardiovascular risk factors management (24). Recently, studies reported that inflammation is present in various aspects of the physiopathology of thoracic aortic aneurysm. Indeed, it has been shown that macrophages and T lymphocytes invading the aortic media and adventitia cause subsequent medial disorder

and ultimately aneurysm formation (25, 26). This susceptible state of inflammation may explain the high prevalence of atherosclerotic coronary/vascular disease and abdominal obesity in our TAD cohort, which are both associated to inflammatory cardiovascular disease (27-30). Indeed, we found a notable prevalence of dyslipidemia (48 %), history of atherosclerotic coronary/vascular disease (30 %) and abdominal obesity (49 %) suggesting the presence of a metabolic disorder in the TAD population (30).

A previous study performed in patients with abdominal or thoracic aortic disease found an association between TAA, systemic hypertension and obesity (assessed with BMI) (13). Obesity (assessed with BMI) is prevalent but lower in our TAD population (24.6 %) when compared to the control group (50.9 %), which is similar to the general Canadian population. Indeed, Statistics Canada reported an obesity prevalence of 23.3 % in men and 21.4 % in women among the adult population aged 55 to 64 years (31). Even if obesity is not highly prevalent in the TAD population, obesity management is of importance since for example, patients with greater BMI in the Marfan syndrome population are associated with a significantly higher rate of aortic complications (14). Abdominal obesity may be a better index of adiposity in our population, since it is comparable to our secondary prevention group (32). In patients with smaller BMI, as our TAD group, WC is a more important mortality predictor (33) than BMI, which may be misleading in an older population since patients may show sarcopenic obesity (34). In addition, higher WC has been reported to be associated with a worse outcome in older populations (35, 36).

#### *Lipid profile*

As recommended by the AHA guidelines for TAD, all patients seen in our clinic have been assessed for lipid profile evaluation (7). In our cohort, 65 % of patients were over target for LDL-C and/or Apo-B suggesting that a majority of patients were not optimally treated for their lipid profile which was higher than our control group in secondary prevention (50 %). LDL-C values were also worse in the TAD group (2.44 vs. 2.09 mmol/L in the control group). This is of importance because patients in secondary prevention are known to not be well managed for dyslipidemia (37, 38). Data in our TAD group are comparable to other patients with chronic diseases such as diabetes mellitus and/or cardiovascular disease reported in the literature. Indeed, the mean LDL-C value for patients with chronic

diseases in a large Canadian study was 2.69 mmol/L (39) compared to 2.44 mmol/L in our cohort. Nevertheless, mean Apo-B levels were at target in our TAD group.

The benefits of statins has been reported on aortic aneurysm development in a cohort with AAA (8). Statins treatment is associated with structural preservation of aortic wall elastin and medial smooth muscle cells related to a reduction in aortic wall expression of matrix metalloproteinase-9 (40). Similar to AAA, matrix metalloproteinase is proposed to play a role in the destruction of the extracellular matrix in thoracic aortic aneurysm (41). Thus, it is reasonable to speculate that therapy with statins may possibly reduce thoracic aortic aneurysm development. Future studies should address this question.

### *Blood pressure*

Office blood pressure was not at target in the TAD group as in the control group (40 vs. 33 %, respectively). According to other parameters, systemic hypertension was uncontrolled in almost half patients (49 % of patients according to AMBP). The hypertension prevalence was less than in the control group (79 %) and less than in other TAD reports (70 – 91 %) (13, 42), but higher than in Canadian population. According to the Canadian Health Survey, 18 % of the Canadian population aged between 40 to 59 years old and 53 % of the population aged between 60 to 79 years old are known to be hypertensive (43). The American Heart Association 2010 guidelines for TAD recommended treating blood pressure to < 140/90 mmHg in order to reduce cardiovascular events (7). Also, antihypertensive treatment may induce positive effect on cardiac condition. Indeed, antihypertensive medication, in patients in secondary prevention, have been shown to reduce risk of stroke, cardiac heart failure, cardiovascular disease and all-cause mortality in a group without hypertension (44). According to ABPM measurement, blood pressure was not optimally treated in our TAD population; 46 % being not at target during nighttime. We did not evaluate the presence of sleep apnea in our cohort and a majority of patients were considered non-dipper at night (less than 10 % blood pressure decrement). High blood pressure at night and the lack of the expected 10 % nocturnal decline in blood pressure constitute a significant risk factor of cardiovascular mortality independently of the 24-hr mean blood pressure value (45, 46). Therefore, the use of ABPM may unmask a substantial number of patients not well managed for systemic hypertension in addition to identifying a high percentage of non-dipper patients. Management of systemic



hypertension in TAD population is of importance given its link with TAA formation or progression (3, 47).

In our cohort, tobacco use was notable with a prevalence of 32 % (17 % of current smoker and 15 % with a past smoking history < 5 years), which was more than in the secondary prevention group. Acute and chronic tobacco use is known to induce a detrimental effect on arterial stiffness and is associated with greater endothelial dysfunction (48). In the aortic aneurysm physiopathology, tobacco use is reported to be more prevalent in patients with an AAA (13), but it is also known to be important in TAA development (49). A study reports that current smokers are 7 times more likely to have an AAA compared to nonsmokers, and ex-smokers are 3 times more likely to have an AAA compared to nonsmokers (50).

#### *Diabetes mellitus*

Unlike other cardiovascular disease, TAD does not seem to be associated to diabetes mellitus. When compared to the control group, TAD population had less prevalence of diabetes (13 vs. 35 % in the control group) while a higher percentage of patients, in the control group, were above the 7 mmol/L cutoff for fasting blood glucose (7 vs. 19 %). These results are in accordance with studies performed in the AAA population. Indeed, literature suggests an overall protective role of diabetes against the development of AAA (51-53).

#### *Limitations*

Several patients did not have a complete data set; Apo-B was the parameter with less value available (n=208). However, the current report is the only data available in the literature assessing Apo-B in the TAD population. The fact that we assessed the cardiovascular risk profile with ABPM and Apo B as well as adiposity with BMI, waist circumference and bioimpedance is a definite strength of the study. In addition, our secondary prevention control group was a group with cardiovascular disease and/or diabetes mellitus enrolled in a cardiac rehabilitation program and may have induce a bias regarding the prevalence of cardiovascular disease and diabetes mellitus compared to a healthy population.

In conclusion, cardiovascular risk factors are prevalent in a population with TAD: systemic hypertension (67 %), abdominal obesity (49 %), dyslipidemia (48 %) and tobacco use present or past ( $\leq 5$  years of cessation) (32 %). In addition, regarding guidelines recommendations, our population should not be considered optimally managed in terms of dyslipidemia (LDL-C), systemic hypertension (particularly during nighttime) and finally abdominal obesity. Our data suggest the importance to assess cardiovascular risk factors in a TAD population and to initiate appropriate treatment according to current guidelines. Further studies are required to evaluate the impact of the cardiovascular risk factors on the TAD progression.

## References

1. Olsson C, Thelin S, Stahle E, Ekblom A, Granath F. Thoracic aortic aneurysm and dissection: increasing prevalence and improved outcomes reported in a nationwide population-based study of more than 14,000 cases from 1987 to 2002. *Circulation*. 2006;114(24):2611-8.
2. Johansson G, Markstrom U, Swedenborg J. Ruptured thoracic aortic aneurysms: a study of incidence and mortality rates. *J Vasc Surg*. 1995 Jun;21(6):985-8.
3. Hagan PG, Nienaber CA, Isselbacher EM, Bruckman D, Karavite DJ, Russman PL, et al. The International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD): new insights into an old disease. *JAMA*. 2000 Feb 16;283(7):897-903.
4. John AE, Jeffrey WO, Jonathan LH. Diseases of the Aorta. In: Valentin F, Robert AOR, Richard AW, Philip P-W, editors. *Hurst's The Heart: The McGraw-Hill Companies*; 2009.
5. Isselbacher EM. Thoracic and abdominal aortic aneurysms. *Circulation*. 2005;111(6):816-28.
6. Elefteriades JA. Thoracic aortic aneurysm: reading the enemy's playbook. *CurrProblCardiol*. 2008;33(5):203-77.
7. Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, Bersin RM, Carr VF, Casey DE, Jr., et al. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM guidelines for the diagnosis and management of patients with Thoracic Aortic Disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American College of Radiology, American Stroke Association, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Thoracic Surgeons, and Society for Vascular Medicine. *Circulation*. 2010 Apr 6;121(13):e266-369.
8. Schouten O, van Laanen JH, Boersma E, Vidakovic R, Feringa HH, Dunkelgrun M, et al. Statins are associated with a reduced infrarenal abdominal aortic aneurysm growth. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2006 Jul;32(1):21-6.
9. Ferguson CD, Clancy P, Bourke B, Walker PJ, Dear A, Buckenham T, et al. Association of statin prescription with small abdominal aortic aneurysm progression. *Am Heart J*. 2010 Feb;159(2):307-13.
10. Shores J, Berger KR, Murphy EA, Pyeritz RE. Progression of aortic dilatation and the benefit of long-term beta-adrenergic blockade in Marfan's syndrome. *NEnglJMed*. 1994;330(19):1335-41.
11. Ahimastos AA, Aggarwal A, D'Orsa KM, Formosa MF, White AJ, Savarirayan R, et al. Effect of perindopril on large artery stiffness and aortic root diameter in patients with Marfan syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2007;298(13):1539-47.
12. Brooke BS, Habashi JP, Judge DP, Patel N, Loeys B, Dietz HC, III. Angiotensin II blockade and aortic-root dilation in Marfan's syndrome. *NEnglJMed*. 2008;358(26):2787-95.
13. Ito S, Akutsu K, Tamori Y, Sakamoto S, Yoshimuta T, Hashimoto H, et al. Differences in atherosclerotic profiles between patients with thoracic and abdominal aortic aneurysms. *AmJCardiol*. 2008;101(5):696-9.
14. Yetman AT, McCrindle BW. The prevalence and clinical impact of obesity in adults with Marfan syndrome. *Can J Cardiol*. 2010 Apr;26(4):137-9.

15. Genest J, McPherson R, Frohlich J, Anderson T, Campbell N, Carpentier A, et al. 2009 Canadian Cardiovascular Society/Canadian guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease in the adult - 2009 recommendations. *Can J Cardiol*. 2009;25(10):567-79.
16. Poirier P. Adiposity and cardiovascular disease: are we using the right definition of obesity? *Eur Heart J*. 2007 Sep;28(17):2047-8.
17. Bertrand OF, Poirier P, Rodes-Cabau J, Rinfret S, Title L, Dzavik V, et al. A multicentre, randomized, double-blind placebo-controlled trial evaluating rosiglitazone for the prevention of atherosclerosis progression after coronary artery bypass graft surgery in patients with type 2 diabetes. Design and rationale of the VelN-Coronary aTherOsclerosis and Rosiglitazone after bypass surgery (VICTORY) trial. *Can J Cardiol*. 2009 Sep;25(9):509-15.
18. National Institutes of H, Initiative NOE, National Heart LaBI, North American Association for the Study of O. The Practical Guide: Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults 2000.
19. Gallagher D, Heymsfield SB, Heo M, Jebb SA, Murgatroyd PR, Sakamoto Y. Healthy percentage body fat ranges: an approach for developing guidelines based on body mass index. *Am J Clin Nutr*. 2000 Sep;72(3):694-701.
20. International Diabetes F. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome 2009.
21. Bakhru A, Erlinger TP. Smoking cessation and cardiovascular disease risk factors: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *PLoS Med*. 2005 Jun;2(6):e160.
22. Quinn RR, Hemmelgarn BR, Padwal RS, Myers MG, Cloutier L, Bolli P, et al. The 2010 Canadian Hypertension Education Program recommendations for the management of hypertension: part I - blood pressure measurement, diagnosis and assessment of risk. *Can J Cardiol*. 2010 May;26(5):241-8.
23. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2007 Jun;28(12):1462-536.
24. Nesi G, Anichini C, Tozzini S, Boddi V, Calamai G, Gori F. Pathology of the thoracic aorta: a morphologic review of 338 surgical specimens over a 7-year period. *Cardiovasc Pathol*. 2009 May-Jun;18(3):134-9.
25. He R, Guo DC, Estrera AL, Safi HJ, Huynh TT, Yin Z, et al. Characterization of the inflammatory and apoptotic cells in the aortas of patients with ascending thoracic aortic aneurysms and dissections. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006 Mar;131(3):671-8.
26. He R, Guo DC, Sun W, Papke CL, Duraisamy S, Estrera AL, et al. Characterization of the inflammatory cells in ascending thoracic aortic aneurysms in patients with Marfan syndrome, familial thoracic aortic aneurysms, and sporadic aneurysms. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2008 Oct;136(4):922-9, 9 e1.
27. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW, Jr. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest*. 2003 Dec;112(12):1796-808.
28. Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ, Coppack SW. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999 Apr;19(4):972-8.

29. Alexander RW. Inflammation and coronary artery disease. *N Engl J Med.* 1994 Aug 18;331(7):468-9.
30. Mathieu P, Poirier P, Pibarot P, Lemieux I, Despres JP. Visceral obesity: the link among inflammation, hypertension, and cardiovascular disease. *Hypertension.* 2009 Apr;53(4):577-84.
31. Obésité au Canada. <http://www.phac-aspc.gc.ca/hp-ps/hl-mvs/oic-oac/index-fra.php>: Public Health Agency of Canada; 2011. p. 62.
32. Kaess BM, Jozwiak J, Mastej M, Lukas W, Grzeszczak W, Windak A, et al. Association between anthropometric obesity measures and coronary artery disease: a cross-sectional survey of 16,657 subjects from 444 Polish cities. *Heart.* 2010 Jan;96(2):131-5.
33. Pischon T, Boeing H, Hoffmann K, Bergmann M, Schulze MB, Overvad K, et al. General and abdominal adiposity and risk of death in Europe. *N Engl J Med.* 2008 Nov 13;359(20):2105-20.
34. Klein S, Allison DB, Heymsfield SB, Kelley DE, Leibel RL, Nonas C, et al. Waist Circumference and Cardiometabolic Risk: a Consensus Statement from Shaping America's Health: Association for Weight Management and Obesity Prevention; NAASO, the Obesity Society; the American Society for Nutrition; and the American Diabetes Association. *Obesity (Silver Spring).* 2007 May;15(5):1061-7.
35. Price GM, Uauy R, Breeze E, Bulpitt CJ, Fletcher AE. Weight, shape, and mortality risk in older persons: elevated waist-hip ratio, not high body mass index, is associated with a greater risk of death. *Am J Clin Nutr.* 2006 Aug;84(2):449-60.
36. Janssen I, Katzmarzyk PT, Ross R. Body mass index is inversely related to mortality in older people after adjustment for waist circumference. *J Am Geriatr Soc.* 2005 Dec;53(12):2112-8.
37. Baseline characteristics of patients with diabetes and coronary artery disease enrolled in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) trial. *Am Heart J.* 2008 Sep;156(3):528-36, 36 e1-5.
38. Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries; principal results from EUROASPIRE II Euro Heart Survey Programme. *Eur Heart J.* 2001 Apr;22(7):554-72.
39. Yan AT, Yan RT, Tan M, Hackam DG, Leblanc KL, Kertland H, et al. Contemporary management of dyslipidemia in high-risk patients: targets still not met. *Am J Med.* 2006 Aug;119(8):676-83.
40. Steinmetz EF, Buckley C, Shames ML, Ennis TL, Vanvickle-Chavez SJ, Mao D, et al. Treatment with simvastatin suppresses the development of experimental abdominal aortic aneurysms in normal and hypercholesterolemic mice. *Ann Surg.* 2005 Jan;241(1):92-101.
41. Guo DC, Papke CL, He R, Milewicz DM. Pathogenesis of thoracic and abdominal aortic aneurysms. *Ann N Y Acad Sci.* 2006 Nov;1085:339-52.
42. LeMaire SA, Russell L. Epidemiology of thoracic aortic dissection. *Nat Rev Cardiol.* 2011 Feb;8(2):103-13.
43. Wilkins K, Campbell NR, Joffres MR, McAlister FA, Nichol M, Quach S, et al. Blood pressure in Canadian adults. *Health Rep.* 2010 Mar;21(1):37-46.
44. Thompson AM, Hu T, Eshelbrenner CL, Reynolds K, He J, Bazzano LA. Antihypertensive treatment and secondary prevention of cardiovascular disease events among persons without hypertension: a meta-analysis. *JAMA.* 2011 Mar 2;305(9):913-22.

45. Ohkubo T, Hozawa A, Yamaguchi J, Kikuya M, Ohmori K, Michimata M, et al. Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-h blood pressure: the Ohasama study. *J Hypertens*. 2002 Nov;20(11):2183-9.
46. Boggia J, Li Y, Thijs L, Hansen TW, Kikuya M, Bjorklund-Bodegard K, et al. Prognostic accuracy of day versus night ambulatory blood pressure: a cohort study. *Lancet*. 2007 Oct 6;370(9594):1219-29.
47. Hatzaras IS, Bible JE, Koullias GJ, Tranquilli M, Singh M, Elefteriades JA. Role of exertion or emotion as inciting events for acute aortic dissection. *AmJCardiol*. 2007;100(9):1470-2.
48. Doonan RJ, Hausvater A, Scallan C, Mikhailidis DP, Pilote L, Daskalopoulou SS. The effect of smoking on arterial stiffness. *Hypertens Res*. 2010 May;33(5):398-410.
49. Bonser RS, Pagano D, Lewis ME, Rooney SJ, Guest P, Davies P, et al. Clinical and patho-anatomical factors affecting expansion of thoracic aortic aneurysms. *Heart*. 2000 Sep;84(3):277-83.
50. Wilminck TB, Quick CR, Day NE. The association between cigarette smoking and abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg*. 1999 Dec;30(6):1099-105.
51. Shantikumar S, Ajjan R, Porter KE, Scott DJ. Diabetes and the abdominal aortic aneurysm. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2010 Feb;39(2):200-7.
52. Miyama N, Dua MM, Yeung JJ, Schultz GM, Asagami T, Sho E, et al. Hyperglycemia limits experimental aortic aneurysm progression. *J Vasc Surg*. 2010 Jul 31.
53. Portik-Dobos V, Anstadt MP, Hutchinson J, Bannan M, Ergul A. Evidence for a matrix metalloproteinase induction/activation system in arterial vasculature and decreased synthesis and activity in diabetes. *Diabetes*. 2002 Oct;51(10):3063-8.

**Table 1:** Characteristics and cardiovascular risk factors profile of patients with thoracic aortic disease compared to control group

	TAD group mean ± SD	TAD women mean ± SD	TAD men mean ± SD	Control group mean ± SD	Control women mean ± SD	Control men mean ± SD	p
<b>Age (years)</b>	67.5 ± 10.1 n=286	69.0 ± 10.1 n♀=90	66.9 ± 10.1 n♂=196	65.6 ± 10.0 n=116	67.2 ± 10.0 n♀=36	65.0 ± 9.9 n♂=80	0.0918 ♀: 0.3670 ♂: 0.1568
<b>Anthropometry</b>							
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	27.2 ± 4.9 n=286	26.5 ± 5.5 n♀=90	27.5 ± 4.7 n♂=196	30.0 ± 6.1 n=116	29.8 ± 5.6 n♀=36	30.1 ± 6.3 n♂=80	<0.0001* ♀: 0.0033* ♂: 0.0009*
<b>WC (cm)</b>	100 ± 16 n=250	93 ± 15 n♀=77	104 ± 15 n♂=173	103 ± 15 n=114	95 ± 13 n♀=36	106 ± 15 n♂=78	0.0732 ♀: 0.4931 ♂: 0.1754
<b>Fat % (%)</b>	28.5 ± 7.9 n=241	34.5 ± 7.9 n♀=78	25.6 ± 6.0 n♂=163	34.1 ± 9.1 n=103	40.7 ± 5.5 n♀=31	31.2 ± 8.9 n♂=72	<0.0001* ♀:<0.0001* ♂:<0.0001*
<b>Lipid profile</b>							
<b>T-Chol (mmol/L)</b>	4.42 ± 1.07 n=246	4.71 ± 1.02 n♀=81	4.28 ± 1.07 n♂=165	4.14 ± 0.97 n=115	4.37 ± 0.91 n♀=36	4.03 ± 0.98 n♂=79	0.0146* ♀: 0.0784 ♂: 0.0831
<b>TG (mmol/L)</b>	1.46 ± 0.78 n=246	1.44 ± 0.59 n♀=81	1.47 ± 0.85 n♂=165	1.69 ± 1.10 n=115	1.29 ± 0.66 n♀=36	1.86 ± 1.20 n♂=79	0.0510 ♀: 0.2691 ♂: 0.0114*
<b>HDL-C (mmol/L)</b>	1.32 ± 0.47 n=247	1.49 ± 0.60 n♀=81	1.23 ± 0.36 n♂=165	1.33 ± 0.35 n=115	1.55 ± 0.39 n♀=36	1.21 ± 0.37 n♂=79	0.8774 ♀: 0.5711 ♂: 0.8711
<b>LDL-C (mmol/L)</b>	2.44 ± 0.88 n=245	2.61 ± 0.85 n♀=81	2.37 ± 0.89 n♂=164	2.09 ± 0.82 n=115	2.24 ± 0.77 n♀=36	2.02 ± 0.83 n♂=79	0.0002* ♀: 0.0227* ♂: 0.0037*
<b>Apo-B (g/L)</b>	0.79 ± 0.29 n=208	0.82 ± 0.25 n♀=78	0.78 ± 0.30 n♂=146	0.77 ± 0.26 n=111	0.74 ± 0.24 n♀=34	0.78 ± 0.27 n♂=77	0.4113 ♀: 0.1067 ♂: 0.9754
<b>FBG (mmol/L)</b>	5.62 ± 1.16 n=242	5.49 ± 0.87 n♀=91	5.69 ± 1.27 n♂=164	6.26 ± 1.40 n=114	6.04 ± 1.36 n♀=36	6.36 ± 1.41 n♂=78	<0.0001* ♀: 0.0318* ♂: 0.0005*
<b>Blood pressure</b>							
<b>Daytime (mmHg) (SBP/DBP)</b>	125 ± 13/ 72 ± 9 n=215	127 ± 11/ 70 ± 9 n♀=74	124 ± 13/ 73 ± 8 n♂=141	-	-	-	-
<b>Nighttime (mmHg) (SBP/DBP)</b>	117 ± 14/ 65 ± 9 n=213	119 ± 14/ 63 ± 9 n♀=74	116 ± 14/ 66 ± 9 n♂=139	-	-	-	-
<b>Office BP (mmHg) (SBP/DBP)</b>	135 ± 19/ 76 ± 11 n=281	135 ± 20/ 75 ± 11 n♀=88	135 ± 19/ 76 ± 11 n♂=193	129 ± 17/ 71 ± 11 n=116	128 ± 17/ 70 ± 11 n♀=36	130 ± 17/ 76 ± 11 n♂=80	0.0027*/ 0.0005* ♀: 0.0408*/ 0.0424* ♂: 0.0269*/ 0.0.0046*

Data is mean value and standard deviation. For every parameter, numbers available are noted.

p: difference between groups (total group, men and women from both groups), \*p<0.05

**Legend:** BMI: Body mass index, DSP: diastolic blood pressure, FBG: Fasting blood glucose, SBP: systolic blood pressure, T-Chol: Total cholesterol, TG: Triglycerides, WC: Waist circumference.

**Table 2:** Etiology of the thoracic aortic disease and concomitant health condition

	<b>TAD group (n=286)</b>
Aortic atherosclerosis	157 (54.9%)
Valvular disorder	74 (25.9%)
Medial cystic necrosis	43 (15.2%)
Giant cell aortitis	11 (3.9%)
Infection	1 (0.3%)
Ascending TAA	154 (53.8%)
Descending TAA	52 (18.2%)
Transverse TAA	35 (12.2%)
Thoracoabdominal TAA	32 (11.2%)
Aortic dissection	
Type A	27 (9.4%)
Type B	22 (7.7%)
Aortic rupture	2 (0.7%)
Intramural Hematoma/ Penetrating Aortic Ulcer	25 (8.7%)

Data is numbers (%)



**Table 3: Medical history of patient with thoracic aortic disease**

a)

	TAD group (n=286)	TAD Women (n=90)	TAD Men (n=196)	p
Ascending TAA	154 (53.8%)	44 (48.9%)	110 (56.1%)	Diff ♀♂ 0.3934
Descending TAA	52 (18.2%)	17 (18.9%)	36 (18.4%)	Diff ♀♂ 0.2511
Transverse TAA	35 (12.2%)	11 (12.2%)	24 (12.2%)	Diff ♀♂ 0.9957
Thoracoabdominal TAA	32 (11.2%)	14 (15.6%)	18 (9.2%)	Diff ♀♂ 0.1124
Aortic dissection				
Type A	27 (9.4%)	3 (3.3%)	24 (12.2%)	Diff ♀♂ 0.0295*
Type B	22 (7.7%)	5 (5.5%)	17 (8.7%)	
Aortic rupture	2 (0.7%)	2 (2.2%)	0 (0%)	Diff ♀♂ 0.0362
Intramural Hematoma/ Penetrating Aortic Ulcer	25 (8.7%)	10 (11.1%)	15 (7.6%)	Diff ♀♂ 0.3363

b)

	TAD group (n=286)	Control group (n=116)	p
Systemic hypertension	194 (66.8%)	91 (79.1%)	0.0240*
Dyslipidemia	138 (48.2%)	87 (30.4%)	< 0.0001*
Atherosclerotic coronary/ vascular disease	87 (30.4%)	81 (70.4%)	< 0.0001*
Diabetes mellitus	37 (12.9%)	40 (34.8%)	< 0.0001*
AAA	35 (12.2%)	2 (1.7%)	0.0010*
Stroke	18 (6.3%)	15 (13.0%)	0.0243*
Tobacco use (present or past < 5 years)	92 (32.5%)	17 (16.0%)	0.0074*

Data is numbers (%)

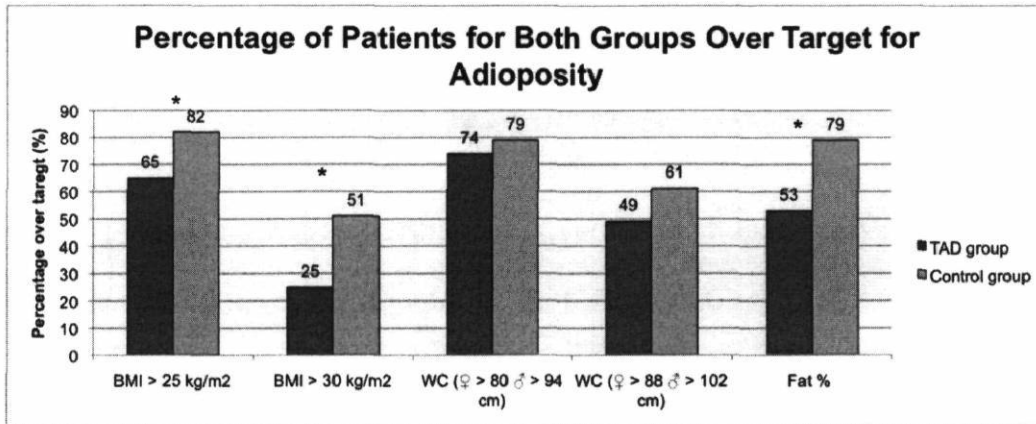
a) A patient may suffer of more than one TAA type, p: difference between men and women in the TAD group, \*p<0.05

b) p: difference between TAD group and control group, \*p<0.05

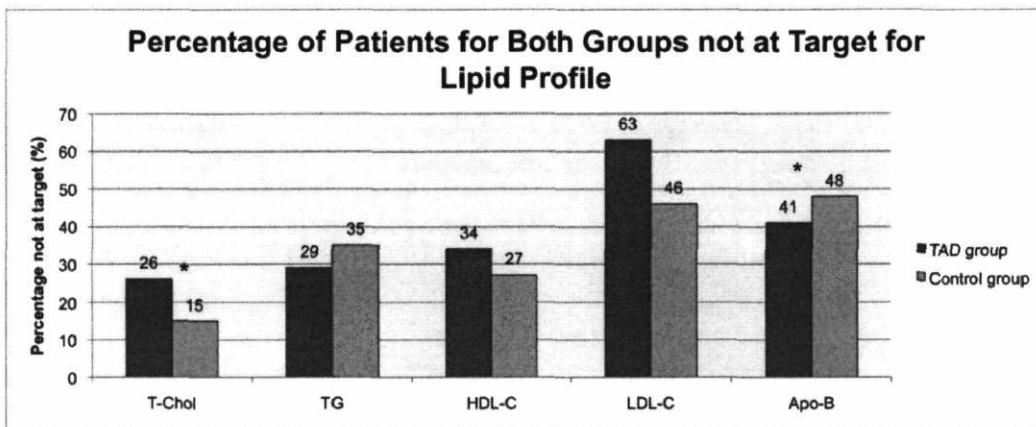
Legend : AAA: Abdominal aortic aneurysm, TAA: Thoracic aortic aneurysm

Figure 1:

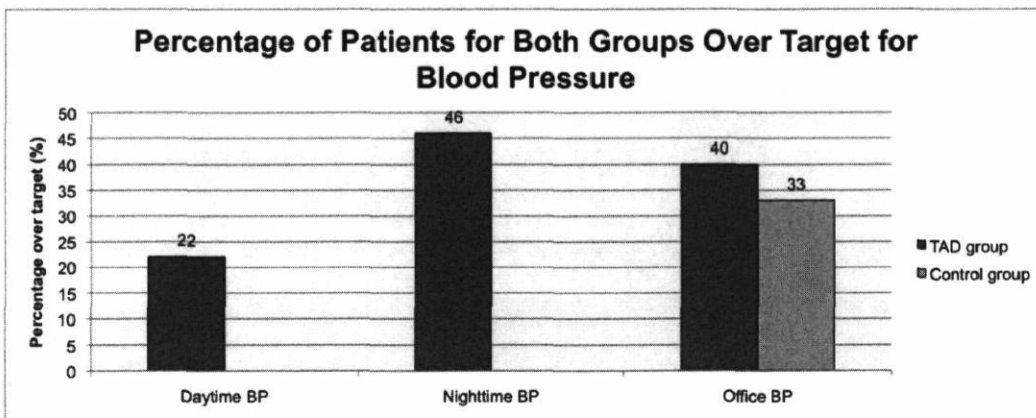
A) Percentage of patients with for both groups over target for adiposity indices.



B) Percentage of patients for both groups not at target for lipid profile.



C) Percentage of patient for both groups over target for blood pressure.



## **CHAPITRE 4 : DISCUSSION**



## Complément à la discussion de l'article

Suite à notre évaluation, on peut suggérer que la prise en charge actuelle des facteurs de risque cardiovasculaire dans une population avec maladie de l'aorte thoracique n'était pas optimale lorsque comparée à un groupe contrôle en prévention secondaire. Par ailleurs, l'hypertension artérielle, la dyslipidémie, les antécédents de maladie cardiaque ou vasculaire athérosclérotique, le tabagisme et l'obésité abdominale étaient les facteurs de risque les plus présents dans la population avec maladie de l'aorte thoracique. Mise à part pour le tabagisme et l'obésité abdominale, la prévalence de ces facteurs de risque était supérieure dans le groupe contrôle. Le tabagisme est un facteur de risque déjà connu dans la maladie de l'aorte abdominale<sup>68</sup> et thoracique<sup>60</sup>. Son impact délétère au niveau anévrysmale serait causé par une dysfonction endothéliale et la rigidité aortique qu'elle engendre<sup>69</sup>. Pour l'obésité abdominale maintenant, ce facteur n'avait pas encore été isolé dans la maladie de l'aorte thoracique puisqu'il s'agit de la première étude faisant l'évaluation de ce paramètre<sup>3, 56, 57</sup>. À l'opposé, le diabète était moins prévalent dans la population à l'étude, ce qui concorde avec la littérature actuelle<sup>59, 70</sup>. Ce phénomène serait attribuable à un potentiel effet de l'hyperglycémie sur l'activité de la matrice métalloprotéinase<sup>71</sup>.

Parmi les paramètres évalués lors de la prise de mesures anthropométriques, les mesures de la circonférence de taille était davantage révélatrice dans la maladie de l'aorte thoracique. Le groupe contrôle présentait de plus hauts pourcentages de gras (34 vs. 29 % respectivement) et des indices de masse corporelle plus élevés (30 vs. 27 kg/m<sup>2</sup> respectivement). Ainsi, la population avec maladie de l'aorte thoracique était composée d'individus plus petits selon l'indice de masse corporelle et le pourcentage de gras, tandis que l'obésité abdominale était sensiblement la même pour les deux groupes accordant de ce fait de l'importance à la variable de circonférence de taille dans cette population. Seulement une étude dans la littérature avait révélé un taux d'obésité accru dans la population avec anévrysme de l'aorte thoracique lorsque comparée à un groupe d'individus avec anévrysme de l'aorte abdominale<sup>57</sup>. À l'opposé, dans la population avec syndrome de Marfan, il avait plutôt été observé que l'obésité n'était pas plus présente que dans la population générale<sup>56</sup> et nos résultats vont également dans ce sens.

Par ailleurs, d'autres facteurs de risque, tel que la dyslipidémie, n'étaient pas pris en charge de façon optimale, en plus d'être prévalent dans la population avec maladie de l'aorte thoracique. Dans ce groupe, les valeurs moyennes de cholestérol total et de LDL étaient significativement plus élevées que celles des individus du groupe contrôle. Cela malgré le fait que ce groupe contrôle soit constitué d'individus en prévention secondaire; une population connue pour être sous traitée pour leurs facteurs de risque<sup>72, 73</sup>. Il est par ailleurs important de souligner que l'Apo-B était à cible pour les deux groupes. Selon les lignes directrices canadiennes, il s'agit d'un paramètre important à considérer dans la décision d'entreprendre un traitement de la dyslipidémie<sup>74</sup>. Dans la population avec maladie de l'aorte abdominale, il a été noté qu'un haut taux de cholestérol total étaient associé au risque d'anévrisme<sup>66</sup>. Toutefois, aucune relation n'avait été observée avec les LDL<sup>65</sup>. À notre connaissance, ce parallèle n'a pas encore été étudié dans la maladie de l'aorte thoracique.

L'hypertension artérielle était, elle aussi, très présente dans la population avec maladie de l'aorte thoracique. Malgré une prévalence moindre d'hypertension artérielle (probablement due au choix du groupe contrôle), de plus hautes moyennes de tension artérielle étaient mesurées dans le groupe avec maladie de l'aorte thoracique. Cela concorde avec la littérature, puisque l'hypertension artérielle est bien connue pour sa prévalence<sup>13, 57</sup> et son rôle précipitant dans la progression de la maladie<sup>31, 32</sup>. Le volet d'évaluation de la tension artérielle par MAPA de cette étude est néanmoins unique dans le domaine des maladies de l'aorte thoracique. Les tensions artérielles enregistrées lors de la période de nuit ont permis d'observer qu'une grande proportion d'individus atteints d'une maladie de l'aorte thoracique (46 %) ne diminuait pas suffisamment leur tension artérielle durant la période nocturne. L'incapacité de diminuer de 10 % ou plus la tension artérielle de nuit par rapport au jour est associée à une augmentation du risque cardiovasculaire<sup>75-77</sup> et ce indépendamment de la moyenne des tensions artérielles obtenues sur 24 heures<sup>75</sup>. Plus particulièrement, le ratio de la tension artérielle nocturne sur la tension artérielle diurne serait un bon prédicteur de mortalité cardiovasculaire, non-cardiovasculaire et de toutes causes<sup>76</sup>. Selon cette même étude, la moyenne des tensions artérielles de nuit serait un meilleur prédicteur de mortalité que la moyenne des tensions artérielles de jour<sup>76</sup>. Cette relation a aussi été observée dans une population atteinte d'hypertension artérielle<sup>77</sup>. Ainsi, puisque qu'un nombre considérable de patients dans la population avec maladie de l'aorte thoracique présentait des tensions artérielles

de nuit élevées (49 %) et qu'une majorité ne diminuait pas suffisamment leur tension artérielle de nuit (62 %), l'utilisation du MAPA devrait possiblement faire partir intégrante d'un suivi adéquat dans cette pathologie. Dans des études futures, peut-être que les valeurs de tension artérielle de nuit seront pronostic de la progression de la maladie aortique.

Des valeurs élevées de tension artérielle la nuit peuvent également être associées à la présence d'apnée du sommeil de type obstructive. L'obstruction des voies respiratoires durant le sommeil occasionne des changements cardiovasculaires et respiratoires dus au fait que l'individu est constamment en période d'apnée et d'hypoxie. Au niveau cardiovasculaire, cet état de stress pour l'organisme entraîne de nombreuses conséquences dont l'hypertension artérielle <sup>78, 79</sup>. Dans notre cohorte d'individus avec une maladie de l'aorte thoracique, l'incidence d'hypertension artérielle est élevée, tout comme le nombre de personnes ne diminuant pas leurs valeurs de tension artérielle la nuit. Malheureusement, l'évaluation de l'apnée du sommeil n'a pas été spécifiquement effectuée lors de cette étude. Dans le futur, cette mesure serait pertinente à recueillir étant donné la relation potentielle entre la maladie de l'aorte thoracique et l'apnée du sommeil. Selon des études récentes, les patients avec une maladie de l'aorte présentent plus d'apnée du sommeil lorsqu'ils sont comparés à un groupe contrôle <sup>80</sup>. Dans une cohorte regroupant des gens âgés entre 40 et 79 ans, Saruhara et collaborateurs ont observé que 48,4 % des individus avec un anévrisme de l'aorte thoracique, un anévrisme de l'aorte abdominale ou une dissection aortique présentaient une apnée du sommeil obstructive modérée à sévère comparativement à 15,6 % du groupe contrôle composé d'individus à hauts risques cardiovasculaires <sup>80</sup>. Cette relation avait aussi été mise en évidence pour un groupe d'individus plus jeunes atteints du syndrome de Marfan. Grâce à l'indice d'apnée et d'hypoxie (> 5 épisodes par heure) et l'indice de désaturation en oxygène (> 4 % par heure), respectivement 33 % et 30 % de la cohorte avec syndrome de Marfan comparativement à 12 % et 4 % du groupe contrôle apparié pour l'âge, le sexe et l'indice de masse corporelle présentaient de l'apnée du sommeil obstructive <sup>81</sup>. Dans les prochaines années, il serait pertinent d'investiguer davantage la relation entre l'apnée du sommeil, les tensions artérielles de nuit et la progression de la maladie de l'aorte thoracique.





## **CHAPITRE 5 : CONCLUSION**



## Conclusion

Ce projet de recherche a permis de démontrer que la prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaire dans une population avec maladie de l'aorte thoracique n'est pas optimale, puisque la tension artérielle selon le MAPA, la dyslipidémie selon les LDL et l'obésité abdominale selon la circonférence de taille n'étaient pas à cible pour un nombre considérable d'individus. En comparaison à un groupe contrôle en prévention secondaire, les individus avec maladie de l'aorte thoracique affichaient des tensions artérielles plus élevées en clinique, avaient un taux moyen de LDL plus élevés et étaient plus nombreux à se retrouver au-dessus des cibles de traitement pour le LDL. Ils présentaient également une obésité abdominale similaire à un groupe contrôle scientifiquement reconnu pour leur tour de taille élevé <sup>82</sup>. Les résultats de cette étude bien que sans grande surprise, sont importants pour le domaine de la maladie aortique puisqu'ils mettent en évidence l'importance d'une prise en charge plus serrée des individus qui en sont atteints. La mise en place de ce suivi systématique à même la clinique des maladies de l'aorte thoracique est, selon nous, l'approche par excellence permettant d'éviter que les patients tombent entre deux chaises durant leur suivi tel qu'il a été constaté dans cette étude. Depuis le début de ce projet, tout nouveau patient se présentant à la clinique des maladies de l'aorte effectue un MAPA et une prise de sang à jeun afin d'évaluer son risque cardio-métabolique. Selon le résultat de ces tests, un traitement est suggéré au médecin de famille par une lettre de recommandation du cardiologue et du chirurgien cardiaque.

Par ailleurs, cette étude a aussi permis de mettre en évidence la prévalence de facteurs de risque cardiovasculaire dans la population avec maladie de l'aorte thoracique. En effet, l'hypertension artérielle, la dyslipidémie, l'obésité abdominale et les antécédents tabagiques ont été identifiés comme étant les facteurs de risque les plus dominants dans cette population. Sachant cela, il serait impératif de documenter davantage les effets de la prise en charge à plus long terme de ces facteurs de risque sur la progression de la maladie de l'aorte thoracique et de ses complications. Une étude longitudinale pourrait, par exemple, permettre d'identifier quels facteurs de risque non à cible sont les plus prédictifs de la progression de la maladie sur une période donnée. Le programme de suivi implanté dans le cadre de ce projet de maîtrise est favorable à ce type d'étude car il permet une prise en charge serrée des individus atteints. Prenant en considération la forte relation entre l'hypertension artérielle et la condition aortique, l'investigation des données

de tensions artérielles de nuit, de la baisse de la tension artérielle de nuit de moins de 10 % et peut-être de l'apnée du sommeil pourrait renfermer des résultats prometteurs tant qu'à la progression de la maladie. Ce type d'étude aura de ce fait un fort potentiel scientifique et entraînera des retombées directes au niveau de la pratique.

La littérature est encore très pauvre dans le domaine des maladies de l'aorte thoracique pour ce qui a trait à la prise en charge des facteurs risque tant au niveau pharmacologique que non pharmacologique. Concernant plus particulièrement ce dernier, il existe très peu d'étude explorant la relation entre l'activité physique et sa sécurité pour la condition aortique. Dans ce domaine précis, il pourrait être intéressant d'évaluer la sécurité de la pratique d'une activité physique tant au niveau aigu que chronique. Dans le volet pharmacologique maintenant, il serait intéressant de documenter davantage les effets du traitement de l'athérosclérose par des molécules hypolipémiantes sur la paroi de l'aorte thoracique, tel qu'effectué dans l'aorte abdominale. Par ailleurs, il reste encore beaucoup de chemin à faire dans la compréhension de la maladie, des facteurs favorisant son apparition et sa progression ainsi que sur les molécules à développer par rapport à ces recherches. Ce projet n'est qu'un mince aperçu de ce qui peut encore se cacher dans cette mystérieuse maladie.

## Bibliographie

1. Nesi G, Anichini C, Tozzini S, Boddi V, Calamai G, Gori F. Pathology of the thoracic aorta: a morphologic review of 338 surgical specimens over a 7-year period. *Cardiovasc Pathol*. May-Jun 2009;18(3):134-139.
2. John AE, Jeffrey WO, Jonathan LH. Diseases of the Aorta. In: Valentin F, Robert AOR, Richard AW, Philip P-W, eds. *Hurst's The Heart*. Vol 12e: The McGraw-Hill Companies; 2009.
3. Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, et al. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM guidelines for the diagnosis and management of patients with Thoracic Aortic Disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American College of Radiology, American Stroke Association, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Thoracic Surgeons, and Society for Vascular Medicine. *Circulation*. Apr 6 2010;121(13):e266-369.
4. Guo DC, Papke CL, He R, Milewicz DM. Pathogenesis of thoracic and abdominal aortic aneurysms. *Ann N Y Acad Sci*. Nov 2006;1085:339-352.
5. Elefteriades JA. Thoracic aortic aneurysm: reading the enemy's playbook. *Curr.Probl.Cardiol*. 2008;33(5):203-277.
6. Hutchison S. *Aortic Diseases Clinical Diagnostic Imaging Atlas*. Saunders Elsevier. Philadelphia, 2009.
7. Isselbacher EM. Thoracic and abdominal aortic aneurysms. *Circulation*. 2005;111(6):816-828.
8. Elefteriades JA, Barrett PW, Kopf GS. Litigation in nontraumatic aortic diseases--a tempest in the malpractice maelstrom. *Cardiology*. 2008;109(4):263-272.
9. Clouse WD, Hallett JW, Jr., Schaff HV, Gayari MM, Ilstrup DM, Melton LJ, III. Improved prognosis of thoracic aortic aneurysms: a population-based study. *JAMA*. 1998;280(22):1926-1929.
10. Olsson C, Thelin S, Stahle E, Ekbom A, Granath F. Thoracic aortic aneurysm and dissection: increasing prevalence and improved outcomes reported in a nationwide population-based study of more than 14,000 cases from 1987 to 2002. *Circulation*. 2006;114(24):2611-2618.
11. Clouse WD, Hallett JW, Jr., Schaff HV, et al. Acute aortic dissection: population-based incidence compared with degenerative aortic aneurysm rupture. *Mayo Clin Proc*. Feb 2004;79(2):176-180.
12. Nienaber CA, Fattori R, Mehta RH, et al. Gender-related differences in acute aortic dissection. *Circulation*. Jun 22 2004;109(24):3014-3021.
13. LeMaire SA, Russell L. Epidemiology of thoracic aortic dissection. *Nat Rev Cardiol*. Feb 2011;8(2):103-113.
14. Meszaros I, Morocz J, Szilavi J, et al. Epidemiology and clinicopathology of aortic dissection. *Chest*. May 2000;117(5):1271-1278.
15. Baliga R, Nienaber CA, Isselbacher EM, Eagle KA, *Aortic Dissection and Related Syndromes*, Springer, 2007.
16. Khan IA, Nair CK. Clinical, diagnostic, and management perspectives of aortic dissection. *Chest*. Jul 2002;122(1):311-328.
17. Davies RR, Goldstein LJ, Coady MA, et al. Yearly rupture or dissection rates for thoracic aortic aneurysms: simple prediction based on size. *Ann.Thorac.Surg*. 2002;73(1):17-27.

18. Davies RR, Gallo A, Coady MA, et al. Novel measurement of relative aortic size predicts rupture of thoracic aortic aneurysms. *Ann Thorac Surg.* Jan 2006;81(1):169-177.
19. Coady MA, Davies RR, Roberts M, et al. Familial patterns of thoracic aortic aneurysms. *Arch.Surg.* 1999;134(4):361-367.
20. Lindsay ME, Dietz HC. Lessons on the pathogenesis of aneurysm from heritable conditions. *Nature.* May 19 2011;473(7347):308-316.
21. Chung AW, Au YK, Sandor GG, Judge DP, Dietz HC, van Breemen C. Loss of elastic fiber integrity and reduction of vascular smooth muscle contraction resulting from the upregulated activities of matrix metalloproteinase-2 and -9 in the thoracic aortic aneurysm in Marfan syndrome. *Circ.Res.* 2007;101(5):512-522.
22. Milewicz DM, Guo DC, Tran-Fadulu V, et al. Genetic basis of thoracic aortic aneurysms and dissections: focus on smooth muscle cell contractile dysfunction. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2008;9:283-302.
23. De Paepe A, Devereux RB, Dietz HC, Hennekam RC, Pyeritz RE. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. *Am.J.Med.Genet.* 1996;62(4):417-426.
24. Loeys BL, Schwarze U, Holm T, et al. Aneurysm syndromes caused by mutations in the TGF-beta receptor. *N Engl J Med.* Aug 24 2006;355(8):788-798.
25. Malfait F, Wenstrup RJ, De Paepe A. Clinical and genetic aspects of Ehlers-Danlos syndrome, classic type. *Genet Med.* Oct 2010;12(10):597-605.
26. Niwa K, Perloff JK, Bhuta SM, et al. Structural abnormalities of great arterial walls in congenital heart disease: light and electron microscopic analyses. *Circulation.* 2001;103(3):393-400.
27. Braverman AC, Guven H, Beardslee MA, Makan M, Kates AM, Moon MR. The bicuspid aortic valve. *Curr.Probl.Cardiol.* 2005;30(9):470-522.
28. Nistri S, Sorbo MD, Marin M, Palisi M, Scognamiglio R, Thiene G. Aortic root dilatation in young men with normally functioning bicuspid aortic valves. *Heart.* 1999;82(1):19-22.
29. Nkomo VT, Enriquez-Sarano M, Ammash NM, et al. Bicuspid aortic valve associated with aortic dilatation: a community-based study. *Arterioscler.Thromb.Vasc.Biol.* 2003;23(2):351-356.
30. Fedak PW, de Sa MP, Verma S, et al. Vascular matrix remodeling in patients with bicuspid aortic valve malformations: implications for aortic dilatation. *J.Thorac.Cardiovasc.Surg.* 2003;126(3):797-806.
31. Hagan PG, Nienaber CA, Isselbacher EM, et al. The International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD): new insights into an old disease. *JAMA.* Feb 16 2000;283(7):897-903.
32. Hatzaras IS, Bible JE, Koullias GJ, Tranquilli M, Singh M, Elefteriades JA. Role of exertion or emotion as inciting events for acute aortic dissection. *Am.J.Cardiol.* 2007;100(9):1470-1472.
33. Marieb EN HK. *Anatomie et physiologie humaines.* 4e édition, ERPI, 2010.
34. Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature.* Sep 14 2000;407(6801):233-241.
35. Barbetseas J, Alexopoulos N, Brili S, et al. Atherosclerosis of the aorta in patients with acute thoracic aortic dissection. *Circ J.* Nov 2008;72(11):1773-1776.
36. Coady MA, Rizzo JA, Elefteriades JA. Pathologic variants of thoracic aortic dissections. Penetrating atherosclerotic ulcers and intramural hematomas. *Cardiol Clin.* Nov 1999;17(4):637-657.
37. Hansson GK, Hermansson A. The immune system in atherosclerosis. *Nat Immunol.* Mar 2011;12(3):204-212.
38. Carmena R, Duriez P, Fruchart JC. Atherogenic lipoprotein particles in atherosclerosis. *Circulation.* Jun 15 2004;109(23 Suppl 1):III2-7.

39. Lamarche B, St-Pierre AC, Ruel IL, Cantin B, Dagenais GR, Despres JP. A prospective, population-based study of low density lipoprotein particle size as a risk factor for ischemic heart disease in men. *Can J Cardiol.* Aug 2001;17(8):859-865.
40. Gordon DJ, Rifkind BM. High-density lipoprotein--the clinical implications of recent studies. *N Engl J Med.* Nov 9 1989;321(19):1311-1316.
41. von Eckardstein A, Nofer JR, Assmann G. High density lipoproteins and arteriosclerosis. Role of cholesterol efflux and reverse cholesterol transport. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* Jan 2001;21(1):13-27.
42. Navab M, Reddy ST, Van Lenten BJ, Fogelman AM. HDL and cardiovascular disease: atherogenic and atheroprotective mechanisms. *Nat Rev Cardiol.* Feb 8 2011.
43. Lindsay J, Jr. Diagnosis and treatment of diseases of the aorta. *Curr.Probl.Cardiol.* 1997;22(10):485-542.
44. Saeed IM, Braverman AC. Approach to the athlete with thoracic aortic disease. *Curr.Sports Med.Rep.* 2007;6(2):101-107.
45. Boyer JK, Gutierrez F, Braverman AC. Approach to the dilated aortic root. *Curr.Opin.Cardiol.* 2004;19(6):563-569.
46. Rosendorff C, Black HR, Cannon CP, et al. Treatment of hypertension in the prevention and management of ischemic heart disease: a scientific statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research and the Councils on Clinical Cardiology and Epidemiology and Prevention. *Circulation.* May 29 2007;115(21):2761-2788.
47. Shores J, Berger KR, Murphy EA, Pyeritz RE. Progression of aortic dilatation and the benefit of long-term beta-adrenergic blockade in Marfan's syndrome. *N.Engl.J.Med.* 1994;330(19):1335-1341.
48. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* Jun 2007;28(12):1462-1536.
49. e-CPS. [www.e-therapeutics.ca](http://www.e-therapeutics.ca). 2011.
50. Ahimastos AA, Aggarwal A, D'Orsa KM, et al. Effect of perindopril on large artery stiffness and aortic root diameter in patients with Marfan syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2007;298(13):1539-1547.
51. Brooke BS, Habashi JP, Judge DP, Patel N, Loeys B, Dietz HC, III. Angiotensin II blockade and aortic-root dilation in Marfan's syndrome. *N.Engl.J.Med.* 2008;358(26):2787-2795.
52. Chung AW, Yang HH, Radomski MW, van Breemen C. Long-term doxycycline is more effective than atenolol to prevent thoracic aortic aneurysm in marfan syndrome through the inhibition of matrix metalloproteinase-2 and -9. *Circ.Res.* 2008;102(8):e73-e85.
53. Walsh SR, Tang TY, Sadat U, et al. Endovascular stenting versus open surgery for thoracic aortic disease: systematic review and meta-analysis of perioperative results. *J Vasc Surg.* May 2008;47(5):1094-1098.
54. Karck M, Kamiya H. Progress of the treatment for extended aortic aneurysms; is the frozen elephant trunk technique the next standard in the treatment of complex aortic disease including the arch? *Eur.J.Cardiothorac.Surg.* 2008;33(6):1007-1013.
55. Mataraci I, Polat A, Kiran B, et al. Long-term results of aortic root replacement: 15 years' experience. *Ann.Thorac.Surg.* 2009;87(6):1783-1788.
56. Yetman AT, McCrindle BW. The prevalence and clinical impact of obesity in adults with Marfan syndrome. *Can J Cardiol.* Apr 2010;26(4):137-139.

57. Ito S, Akutsu K, Tamori Y, et al. Differences in atherosclerotic profiles between patients with thoracic and abdominal aortic aneurysms. *Am.J.Cardiol.* 2008;101(5):696-699.
58. Lederle FA, Johnson GR, Wilson SE, et al. Prevalence and associations of abdominal aortic aneurysm detected through screening. Aneurysm Detection and Management (ADAM) Veterans Affairs Cooperative Study Group. *Ann.Intern.Med.* 1997;126(6):441-449.
59. Shantikumar S, Ajjan R, Porter KE, Scott DJ. Diabetes and the abdominal aortic aneurysm. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* Feb 2010;39(2):200-207.
60. Bonser RS, Pagano D, Lewis ME, et al. Clinical and patho-anatomical factors affecting expansion of thoracic aortic aneurysms. *Heart.* Sep 2000;84(3):277-283.
61. Juvonen T, Ergin MA, Galla JD, et al. Risk factors for rupture of chronic type B dissections. *J Thorac Cardiovasc Surg.* Apr 1999;117(4):776-786.
62. Thompson AM, Hu T, Eshelbrenner CL, Reynolds K, He J, Bazzano LA. Antihypertensive treatment and secondary prevention of cardiovascular disease events among persons without hypertension: a meta-analysis. *JAMA.* Mar 2 2011;305(9):913-922.
63. Schouten O, van Laanen JH, Boersma E, et al. Statins are associated with a reduced infrarenal abdominal aortic aneurysm growth. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* Jul 2006;32(1):21-26.
64. Ferguson CD, Clancy P, Bourke B, et al. Association of statin prescription with small abdominal aortic aneurysm progression. *Am Heart J.* Feb 2010;159(2):307-313.
65. Golledge J, van Bockxmeer F, Jamrozik K, McCann M, Norman PE. Association between serum lipoproteins and abdominal aortic aneurysm. *Am J Cardiol.* May 15 2010;105(10):1480-1484.
66. Forsdahl SH, Singh K, Solberg S, Jacobsen BK. Risk factors for abdominal aortic aneurysms: a 7-year prospective study: the Tromso Study, 1994-2001. *Circulation.* Apr 28 2009;119(16):2202-2208.
67. Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, Smith S, Jr., Fuster V. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation.* 1999;100(13):1481-1492.
68. Wilmsink TB, Quick CR, Day NE. The association between cigarette smoking and abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg.* Dec 1999;30(6):1099-1105.
69. Doonan RJ, Hausvater A, Scallan C, Mikhailidis DP, Pilote L, Daskalopoulou SS. The effect of smoking on arterial stiffness. *Hypertens Res.* May 2010;33(5):398-410.
70. Miyama N, Dua MM, Yeung JJ, et al. Hyperglycemia limits experimental aortic aneurysm progression. *J Vasc Surg.* Jul 31 2010.
71. Portik-Dobos V, Anstadt MP, Hutchinson J, Bannan M, Ergul A. Evidence for a matrix metalloproteinase induction/activation system in arterial vasculature and decreased synthesis and activity in diabetes. *Diabetes.* Oct 2002;51(10):3063-3068.
72. Baseline characteristics of patients with diabetes and coronary artery disease enrolled in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) trial. *Am Heart J.* Sep 2008;156(3):528-536, 536 e521-525.
73. Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries; principal results from EUROASPIRE II Euro Heart Survey Programme. *Eur Heart J.* Apr 2001;22(7):554-572.



74. Genest J, McPherson R, Frohlich J, et al. 2009 Canadian Cardiovascular Society/Canadian guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease in the adult - 2009 recommendations. *Can.J.Cardiol.* 2009;25(10):567-579.
75. Ohkubo T, Hozawa A, Yamaguchi J, et al. Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-h blood pressure: the Ohasama study. *J Hypertens.* Nov 2002;20(11):2183-2189.
76. Boggia J, Li Y, Thijs L, et al. Prognostic accuracy of day versus night ambulatory blood pressure: a cohort study. *Lancet.* Oct 6 2007;370(9594):1219-1229.
77. Hansen TW, Li Y, Boggia J, Thijs L, Richart T, Staessen JA. Predictive role of the nighttime blood pressure. *Hypertension.* Jan 2011;57(1):3-10.
78. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. Sleep Heart Health Study. *JAMA.* Apr 12 2000;283(14):1829-1836.
79. Shahar E, Whitney CW, Redline S, et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med.* Jan 2001;163(1):19-25.
80. Saruhara H, Takata Y, Usui Y, et al. Obstructive sleep apnea as a potential risk factor for aortic disease. *Heart Vessels.* Mar 26 2011.
81. Kohler M, Blair E, Risby P, et al. The prevalence of obstructive sleep apnoea and its association with aortic dilatation in Marfan's syndrome. *Thorax.* Feb 2009;64(2):162-166.
82. Kaess BM, Jozwiak J, Mastej M, et al. Association between anthropometric obesity measures and coronary artery disease: a cross-sectional survey of 16,657 subjects from 444 Polish cities. *Heart.* Jan 2010;96(2):131-135.

