

NANCY CÔTÉ

**IMPACT DE LA PRÉHYPERTENSION SUR LA
PATHOLOGIE DE LA STÉNOSE AORTIQUE :
IMPLICATION DU SYSTÈME RÉNINE-
ANGIOTENSINE, DE L'INTERLEUKINE-6 ET DU
STRESS OXIDATIF**

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

FACULTÉ DE MÉDECINE
UNIVERSITÉ LAVAL
QUÉBEC

2010

Résumé

À ce jour, la sténose aortique (SA) est classée en troisième position des maladies cardiovasculaires touchant les populations des pays développés. Cette maladie insidieuse progresse pendant plusieurs années avant de devenir symptomatique et entraîner une surcharge importante de travail pour le myocarde. Le remplacement valvulaire aortique (RVA) est la seule issue thérapeutique lorsque la SA entraîne des perturbations hémodynamiques. La communauté scientifique commence à peine à comprendre tous les mécanismes impliqués dans le développement de cette maladie. Elle a longtemps été perçue comme un état de dégradation passif et progressif de la valve aortique. Cependant, il a été prouvé, qu'au contraire, la SA fait intervenir des processus actifs qui sont souvent comparés à ceux retrouvés dans l'athérosclérose. D'ailleurs, ceux-ci sont influencés par plusieurs facteurs de risques tels l'âge, le sexe, le diabète, le tabagisme, l'obésité et l'hypertension. Silencieuse, l'hypertension est énormément répandue à travers le monde et rend d'autant plus important son diagnostic dans le but de prévenir des complications associées à cette maladie, dont la SA. Une nouvelle catégorie de pression artérielle a été introduite pour la première fois en 2003 dans le rapport du 7th Joint National Committee on High Blood Pressure. La préhypertension, fortement retrouvée chez les obèses, augmente non seulement la probabilité de devenir hypertendu, mais également le risque cardiovasculaire. De surcroît, l'épidémie d'obésité qui sévit de par le monde, est elle aussi impliquée dans le développement accéléré de la SA.

L'objectif des travaux rapportés dans le présent ouvrage était d'évaluer l'effet d'une synergie entre la SA et l'état préhypertendu (préHT) sur le stress oxydatif, la variation de certains marqueurs inflammatoires ainsi que le comportement du système rénine-angiotensine (SRA), connu comme étant un régulateur de la pression artérielle. Il a été démontré dans cette étude que chez les patients préHT, le tour de taille, le niveau plasmatique des LDL-oxydés (LDL-ox) et les globules blancs sont significativement plus élevés que dans la population normotendue (NT) de SA. Les LDL-ox et l'adiponectine sont des marqueurs indépendants de la pression artérielle

dans la population étudiée. À leur tour, les LDL-ox sont corrélés avec le marqueur inflammatoire interleukine-6 (IL-6). En ce qui a trait au SRA, l'angiotensine II (Ang II) est associée au TNF- α et à l'IL-6, démontrant ainsi une relation entre le stress oxydatif, l'inflammation et le SRA. En somme, ces travaux suggèrent qu'une augmentation du stress oxydatif et un état d'activation du SRA chez les patients préHT peut contribuer à l'augmentation de l'inflammation dans la SA.

Avant-propos

L'article présenté dans ce mémoire intitulé "**Oxidized low-density lipoprotein, angiotensin II and increased waist circumference are associated with valve inflammation in prehypertensive patients with aortic stenosis**" a été accepté pour publication dans la revue *International Journal of Cardiology* en mars 2009. Les auteurs sont Nancy Côté, Bsc, Philippe Pibarot, DVM, PhD, Andrée Pépin, Bsc, Dominique Fournier, Msc, Audrey Audet, Benoît Arsenault, PhD, Christian Couture, MD, Paul Poirier, MD, Jean-Pierre Després, PhD et Patrick Mathieu, MD, qui sont tous membres du Centre de Recherche de l'Institut Universitaire de Cardiologie et de Pneumologie de Québec (CRIUCPQ). Ce travail a fait l'objet d'une présentation par affiche au Canadian Cardiology Congress, à Toronto en octobre 2009 et au Congrès de la Société Québécoise de Lipidologie, de Nutrition et de Métabolisme (SQLNM) tenu à l'Université Laval, à Québec, en mai 2008.

Remerciements

Du plus loin que je me rappelle, j'ai toujours été curieuse et déterminée à me retrouver à l'endroit que je désirais. Ma famille a été touchée depuis des générations par diverses maladies cardiaques. J'ai développé une passion pour la recherche tout en approfondissant ma soif de savoir sur les maladies cardiaques. La possibilité d'entreprendre des études supérieures dans ce domaine est donc la réalisation d'un rêve qui m'est cher! La réalisation de ce rêve, je le dois en majeure partie au chercheur-chirurgien cardiaque hors-pair qu'est le Dr. **Patrick Mathieu**. Il m'a accueillie dans son laboratoire à l'été 2007 et depuis je ne cesse d'apprendre et de m'accomplir. Grâce à votre aide et votre confiance, j'ai pu me développer et acquérir de l'assurance. Vous êtes une référence dans ce beau domaine d'études cardiovasculaires. Merci de m'aider à percer en m'accordant la chance de participer à de nombreux congrès scientifiques internationaux et merci de me faire confiance pour présenter nos résultats. Merci de m'avoir permis de diversifier mon apprentissage en

me donnant la possibilité de travailler sur plusieurs projets. Et finalement, merci de me permettre de poursuivre mes recherches pour quelques années au sein de la formidable équipe que vous avez bâtie.

J'ai eu la chance d'avoir un co-directeur présent malgré la distance le Dr. **Pierre Moreau**. Nos rencontres ont été peu nombreuses mais très enrichissantes. Merci docteur d'être un bon vulgarisateur et de si bien imaginer les concepts. J'en profite pour remercier toute votre équipe et spécialement **Céline Bouvet et Léa Emmonot** pour leur générosité et leur disponibilité. Une chance qu'on vous a eu pour le développement de nos projets animaux!

Au cours de ces deux dernières années, plusieurs ont, de près ou de loin, participé à la réalisation de ce projet de maîtrise. J'ai de toute évidence côtoyé de nombreux étudiants. Premièrement, le cerveau informatique du laboratoire **Allain Charest**. J'ai eu la chance de comprendre les dédales de nos systèmes informatiques grâce à toi. Tes taquineries, tes chasses aux trésors, tes expériences farfelues et tes histoires de fantômes m'ont permis de rire un bon coup. Je tiens par contre à te dire que depuis, j'ai peur de rester toute seule dans la salle de culture!

Merci à **Claude Côté** pour ton aide dans la rédaction de ce manuscrit et pour ton écoute. Ta force de caractère fait de toi une personne exceptionnelle et je te souhaite bonne chance dans tous tes projets!

Un merci spécial à **Dania Mohty**, cardiologue et étudiante au doctorat venue de France. Tu as été pour moi un modèle! Merci de m'avoir prise sous ton aile et de m'avoir guidée vers le succès. Merci pour tes encouragements intarissables! Ton aide en statistique et en rédaction me sont maintenant d'un grand support.

J'en viens maintenant à trois personnes si importantes pour le laboratoire mais pour moi avant tout : **Andrée Pépin, Audrey Audet et Dominique Fournier**.

Le laboratoire ne serait sans doute pas le même sans son excellente professionnelle de recherche, **Andrée Pépin**. Ton expertise et ta patience sans limite permettent à tous les étudiants du laboratoire de se sentir accueillis, entourés et supportés. Tu as été pour moi une amie, une confidente et ton instinct maternel lors de mes moments plus durs m'a aidé à progresser! Avec toi on ne s'ennuie pas surtout lorsque tu m'interpelles comme si j'étais un rat!!!

Un merci spécial à **Dominique Fournier**, professionnel de recherche indispensable au laboratoire. Merci pour tes sourires constants et ta gentillesse sans limite. Déambulant avec tes chandails tous aussi rigolos les uns que les autres (surtout celui de la vache!), tu as su transformer mes moments de colère en moments de joies. Même si tu prends pour les Remparts et pas pour les Saguenéens, je t'apprécie monsieur le spécialiste en Elisa et te remercie pour ton aide en laboratoire.

Un immense merci à **Audrey Audet**, fantastique assistante de recherche. Ma chère amie, si tu n'avais pas été présente avec moi tout au long de ces deux années, j'aurais récolté tellement de morceaux de robots! J'ai ri, j'ai pleuré et j'ai vécu tellement de beaux moments avec toi en congrès à Istanbul, à Paris et à tous les jours pendant ces deux dernières années. Ton intelligence, ton expertise et ton professionnalisme m'ont aidée à résoudre bien des problèmes!

Brigitte Dionne et Stéphanie Dionne, les expertes de la base de données de chirurgie cardiaque doivent être chaleureusement remerciées pour leur collaboration dans nos divers projets et pour le bon fonctionnement de notre base de données en maladies valvulaires.

Je ne peux passer sous silence le travail des co-auteurs du papier qui est présenté dans ce mémoire. Un gros merci à Dr. **Philippe Pibarot** pour son humanité, sa disponibilité, son écoute et son intelligence sans limite qui nous permet de

repousser les barrières! De plus, l'expertise et l'aide du pathologiste Dr. **Christian Couture** ne peut être oubliée. Merci pour votre coopération et votre ouverture. Un merci spécial au Dr. **Paul Poirier** pour sa franchise, son franc-parler et pour le partage de son savoir! Enfin, merci au Dr. **Jean-Pierre Després** pour sa précieuse collaboration dans ce projet.

Il serait impossible de terminer cette section sans reconnaître le support des personnes qui me sont les plus chères au monde, **mes parents**. Sans vous, tout ceci n'aurait pu se réaliser. J'aimerais vous remercier pour vos encouragements et pour votre appui tant sur le plan personnel que financier. Vous m'avez toujours aidée à suivre mon cœur et à trouver ma voie et je vous en serai éternellement reconnaissante. À toi mon très cher papa, merci pour ton amour inconditionnel, ta force et ton sens de l'humour incomparable! Tu as su passer à travers la maladie et cette opération mais tu sais, tu n'étais pas obligé d'avoir une sténose aortique juste parceque c'est le domaine que j'étudie!!! Tout ce qui nous arrive me donne le goût de continuer et de trouver le remède contre la sténose aortique! À ma précieuse mère et ma meilleure amie, merci à toi aussi pour ton amour, ton cœur immense, ton écoute. Tu me dis souvent que je suis forte et bien cette force me vient de toi et de papa! Finalement, à toi mon cher **frère**, merci pour tes conseils si précieux et ton support infailible. Tu es un grand frère formidable et oui, je l'avoue un modèle à suivre! Es-tu heureux, je l'ai dit!

À mes parents

« Le succès est une aventure, non une destination »
-B. Sweetland.

Table des matières

Résumé.....	..ii
Avant-propos.....	iv
Table des matières.....	ix
Liste des tableaux.....	xi
Liste des figures	xii
Liste des abréviations.....	xv
Chapitre 1.....	13
1 Généralités sur la sténose aortique.....	1
1.1 Le cœur.....	2
1.1.1 Les valves cardiaques.....	3
1.1.2 Le cycle cardiaque.....	5
1.2 Anatomie de la valve aortique.....	7
1.3 La sténose aortique en chiffres.....	8
1.3.1 Étiologie de la SA	11
1.3.1.1 La SA congénitale	11
1.3.1.2 La SA rhumatismale.....	13
1.3.1.3 La SA dégénérative on maladie active calcifiante	14
1.4 Évolution de la SA	15
1.5 Critères hémodynamiques et outils de diagnostics de la SA	16
1.6 La physiopathologie du développement de la SA.....	19
1.6.1 Mécanismes de calcification de la SA	21
1.6.1.1 Mécanismes pro-calcifiants.....	22
1.6.1.2 Agents anti-calcifiants.....	25
1.6.2 Remodelage extracellulaire de la valve aortique: perte de flexibilité	27
1.6.3 Rôle de l'inflammation dans la SA.....	28
1.6.3.1 Infiltration leucocytaire	28
1.6.3.2 Les monocytes et macrophages.....	28
1.6.3.3 Implication des lymphocytes T	29
1.6.3.4 Les mastocytes	30
1.6.3.5 Les marqueurs inflammatoires.....	31
1.7 Dysfonctions lipidiques et implications dans le développement de la SA.....	33
1.7.1 Les lipoprotéines LDL	34
1.7.2 Rôle des particules de LDL petites et denses.....	36
1.7.3 Particules de LDL-ox intra-tissulaire	37
1.7.4 Les particules de LDL-ox plasmatiques.....	39
1.7.5 Le «bon cholestérol»:HDL.....	39
1.8 Thérapies médicales potentielles.....	40
1.9 Effets des désordres métaboliques sur la SA	42
1.9.1 Obésité viscérale et hypertension.....	44
1.9.1.1 Le système rénine-angiotensine	44

Chapitre 2.....	47
2.1 Pression artérielle.....	47
2.1.1 Régulation de la PA.....	47
2.1.1.1 Le système nerveux.....	47
2.1.1.2 Les hormones.....	48
2.1.1.3 Le SRA.....	49
2.2 L'hypertension artérielle.....	50
2.2.1 Prévalence mondiale de l'hypertension et liens avec les maladies cardiovasculaires.....	50
2.3 La préhypertension.....	51
2.3.1 La prévalence de la préhypertension.....	52
2.3.2 Les facteurs de risques associées à la préhypertension.....	53
2.3.3 Traitement de la préhypertension.....	54
2.3.3.1 Approche nonpharmacologique.....	54
2.3.3.2 Approche pharmacologique.....	55
Chapitre 3.....	56
3.1 Objectif.....	56
3.2 Hypothèses.....	56
Chapitre 4.....	58
4.1 Title page.....	58
4.2 Résumé.....	59
4.3 Abstract.....	60
4.4 Introduction.....	61
4.5 Methods.....	61
4.6 Results.....	65
4.7 Discussion.....	66
4.8 Conclusion.....	70
4.9 Sources of funding.....	70
4.10 Disclosures.....	71
4.11 Acknowledgments.....	71
4.12 Reference list.....	72
4.13 Figure legend.....	79
Chapitre 5.....	81
5.1 Conclusion et perspectives.....	81
Bibliographie.....	85

Liste des tableaux

Tableau 1 :

Valeurs échocardiographiques et hémodynamiques permettant de mesurer la sévérité de la sténose aortique..... page 18

Tableau 2 :

Classification du niveau de la PA dans différents guides de pratiquepage 54

Liste des figures

Figure 1 :

Le cœur humain et ses diverses partiespage 3

Figure 2 :

Illustration d'une coupe transversale du cœur avec vue sur les quatre valves cardiaques
organisation des feuillets de la valve aortique.....page 4

Figure 3 :

Le cycle cardiaque.page 6

Figure 4 :

Valve aortique normalepage 7

Figure 5 :

Anatomie de la valve aortiquepage 8

Figure 6 :

Évolution de la sténose aortique dans les pays industrialisés.....page 9

Figure 7 :

Étiologie de la sténose aortique selon l'Euro Heart Survey.....page 10

Figure 8 :

Photographies macroscopiques de trois types de valve aortique avec SA.....page 12

Figure 9 :

Photographie macroscopique d'une valve bicuspide calcifiée.....page 13

Figure 10 :

Photographie macroscopique d'une sténose aortique congénitale à trois commissures fusionnées.....page 10

Figure 11 :

Photographie macroscopique d'une sténose aortique dégénérative avec calcification des trois feuillets.....page 15

Figure 12 :

Mécanisme potentiel de développement de la SA.....page 20

Figure 13 :

Facteurs impliqués dans la calcification valvulaire.....page 26

Figure 14 :

Implication des LDL dans les évènements athéromateux.....page 33

Figure 15 :

A) Contenu lipidique et principales caractéristiques physico-chimiques des différentes lipoprotéines.....34

B) Contenu en apolipoprotéines des lipoprotéines.....34

Figure 16 :

Structure d'une lipoprotéinepage 35

Figure 17 :

Caractéristiques métaboliques qui font partie de la définition du syndrome métabolique
.....page 44

Figure 18 :

Relation physiopathologique entre l'obésité et l'hypertensionpage 47

Liste des abréviations

ALP	phosphatase alcaline
Å	Angstrom
ACE	angiotensin converting enzyme - enzyme de conversion de l'angiotensine
ADH	hormone antidiurétique
AGT	angiotensinogène
Ahsg	α 2-Heremans-Schmid glycoprotéine - fetuine
Ang I	angiotensine I
Ang II	angiotensine II
ANP	peptide natriurétique auriculaire
ApoA-1	apolipoprotéine A1
Apo-B100	apolipoprotéine B100
ApoE	apolipoprotéine E
ARA	antagoniste du récepteur de type 1 de l'angiotensine II - angiotensin II receptor type 1 blockers
ASTRONOMER	Aortic Stenosis Progression Observation : Measuring the Effect of Rosuvastatin
AVA	aire valvulaire aortique
BMP	protéine morphogénétique osseuse - bone morphogenic protein
catG	cathepsine G
catS	cathepsine S
CE	cellules endothéliales
CETP	cholesterol ester transfert protein
CML	cellules musculaires lisses
CNP	peptide natriurétique type C
CRP	protéine C-réactive
DASH	Dietary Approches to Stop Hypertension - Approche alimentaire pour arrêter l'hypertension
DC	débit cardiaque
EBCT	electron-beam computed tomography
ECA	enzyme de conversion de l'angiotensine – Angiotensin converting enzyme
eNOS	endothelial nitric oxide synthase
FC	fréquence cardiaque
GGCX	gamma-glutamyl carboxylase
GSH	glutathione
HDL	high density lipoprotein
HMG-CoA	hydroxyméthyl-coenzyme A
hsCRP	high sensitivity CRP

HTA	hypertension artérielle
ICAM-1	intercellular adhesion molecule-1
IDL	intermediate-density lipoprotein
iECA	inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine- angiotensin converting enzyme inhibitor
IFN- γ	interferon gamma
IL-1	interleukine 1
IL-6	interleukine-6
IRM	imagerie par résonance magnétique
JNC VII	Seventh Joint National Committee on the Prevention, Detection, Evaluation and Treatment on High Blood Pressure
LDL	low-density lipoprotein
LDL-C	LDL-cholestérol
LDLr	récepteur des LDL
LOX-1	lectin-like ox-LDL receptor-1
LP(a)	lipoprotéine a
MCP-1	monocyte chemoattractant protein 1
MGP	Matrix Gla protein
mm Hg	millimètre de mercure
mmLDL	minimally oxidized LDL
MMP	métalloprotéinase
NF κ B	nuclear factor kappa beta
NT	normotension
OPG	ostéoprotégérine
OPN	ostéopontine
LDL-ox	LDL oxydé
PA	pression artérielle
PAI-1	plaminogène-1
Pi	phosphate inorganique
PON	paraoxonase
PPi	pyrophosphate inorganique
préHT	préhypertension
PUFA	polyunsaturated fatty acid - acide gras polyinsaturé
RAAVE	Rosuvastatin Affecting Aortic Valve Endothelium
RANK	receptor activator of nuclear factor kappa B
RANKL	receptor activator of nuclear factor kappa B ligand
RP	résistance périphérique
ROS	reactive oxygen species - spécimens réactifs d'oxygène
RVA	remplacement valvulaire aortique

SA	sténose aortique
SALTIRE	Scottish Aortic Stenosis and Lipid Lowering Trial, Impact on Regression
SEAS	Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis
SM	syndrome métabolique
SOD	superoxide dismutase
SPARC	secreted protein acidic and rich in cysteine
SRA	système rénine-angiotensine
TGF	transforming growth factor - facteur de croissance
TNF	tumor necrosis factor – facteur de nécrose tumoral
VCAM-1	vascular cell adhesion molecule-1
VD	ventricule droit
VEGF	vascular endothelial growth factor
VG	ventricule gauche
VKOR	vitamine K époxyde réductase
VLDL	very low-density lipoprotein
VS	volume sanguin

Chapitre 1

1. Généralités sur la sténose aortique

La sténose aortique (SA) est une maladie s'attaquant à la valve aortique. Ce désordre se traduit par un épaissement de la valve et une obstruction du passage libre du sang. Deux termes peuvent être employés selon le stade de la maladie. En premier lieu, lorsque les feuillets de la valve sont légèrement épaissis, l'on parle de sclérose aortique car le flux sanguin n'est pas altéré. En deuxième lieu, le terme sténose aortique est employé lorsque les feuillets sont fortement calcifiés rendant leur mouvement difficile et entraînant des dysfonctions hémodynamiques. Jusqu'à ce jour, le seul traitement connu s'avère être le remplacement de la valve aortique (RVA). En Amérique du Nord, 100 000 chirurgies sont effectuées chaque année et plus de 15 000 décès sont dénombrés. Considérant le vieillissement de la population, d'ici 10 ans ces chiffres devraient doubler. Dans le passé, la SA était vue comme étant une maladie dégénérative passive. Aujourd'hui, il existe de multiples données cliniques et études fondamentales prouvant que la maladie calcifiante valvulaire est un processus actif qui s'apparente à l'athérosclérose. La SA fait intervenir un bon nombre de mécanismes dont le dépôt de lipoprotéines athérogènes, l'infiltration chronique de macrophages et de molécules inflammatoires¹⁻³ ainsi que le remodelage et la calcification active des feuillets^{4, 5}. Divers facteurs de risques sont impliqués dans le développement de la SA. L'âge, le sexe, le tabagisme, l'hypertension, le diabète ainsi que l'obésité sont tous des facteurs importants dans la mise en place et dans la progression de la SA⁶⁻¹². La plupart de ces facteurs dont plus particulièrement l'hypertension et l'obésité ont pris des proportions épidémiques à travers le monde entier. D'ailleurs, ils font de la SA la troisième cause de maladie cardiaque et la première cause de maladie valvulaire dans les pays industrialisés. Tout au long de ce mémoire, il sera question de l'impact des facteurs métaboliques et hémodynamiques tels l'hypertension, de la préhypertension et de l'obésité sur la SA.

1.1 Le Coeur

Le système circulatoire cardiovasculaire est certainement l'un des plus importants. Il a pour fonction d'alimenter toutes les cellules de l'organisme en oxygène et en nutriments essentiels et de collecter les déchets, tel le dioxyde de carbone (CO₂). Il forme un réseau complexe qui s'étend et se ramifie vers chaque organe du corps. Le système cardiovasculaire est constitué du coeur, des vaisseaux et du sang. Il se contracte sans cesse, et ce, depuis notre naissance jusqu'à notre mort, pour un total d'environ 4 milliards de battements au cours d'une vie. Son battement régulier propulse le sang dans les artères qui se raccordent à des vaisseaux de plus en plus petits pour apporter le sang fraîchement oxygéné dans le corps en entier. Les artères se terminent par des capillaires dotés d'une paroi assez fine pour permettre aux nutriments, à l'oxygène et aux sels minéraux de migrer vers les tissus et cellules avoisinantes. Quant aux déchets, ils voyagent en sens inverse. Les capillaires se poursuivent et deviennent des veines plus grosses permettant le retour du sang vers le coeur. Le réseau sanguin chez l'homme mesure environ 150 000 km.

De la taille d'un poing fermé, le cœur est le muscle le plus résistant du corps humain. Le cœur est situé dans la cavité thoracique dans une zone appelée médiastin, entre les deux poumons. Le cœur présente la forme d'un cône ou d'une poire dont la pointe est orientée vers le bas et à gauche. Fonctionnellement, il est composé de deux pompes coordonnées, le cœur droit et le cœur gauche. Chacune de ces deux parties est subdivisée en oreillette et ventricule. Les oreillettes situées au haut du cœur sont des petites cavités qui communiquent avec les ventricules situés au bas du cœur. Les ventricules ont des parois plus épaisses et plus fortes que les 2 oreillettes. Le septum composé de tissu musculaire sépare les cœurs gauches et droits.

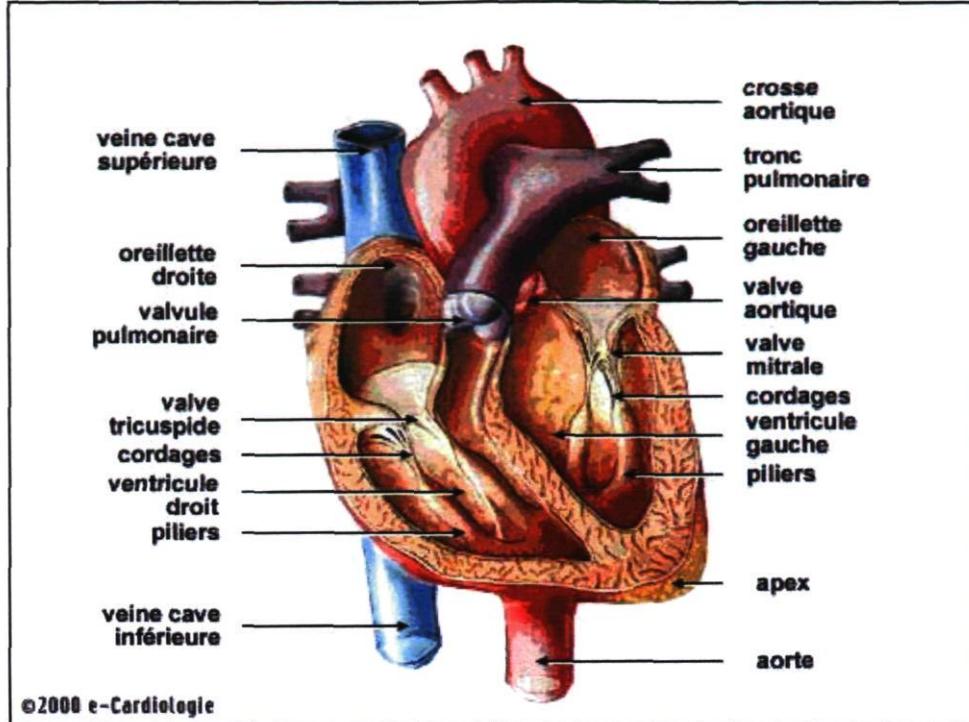


Figure 1. Le cœur humain et ses diverses parties. Source : <http://www.htaquebec.ca>

1.1.1 Les valves cardiaques

Le cœur possède 4 valves qui contrôlent l'entrée et la sortie du sang à travers les différentes sections de cet organe. Les valves se comportent comme de petites portes qui assurent un écoulement unidirectionnel du sang. Elles présentent la même structure de base mais se distinguent par de certains détails. Dans la coupe entre les oreillettes et les ventricules, se trouvent les deux valves atrio-ventriculaires : la valve mitrale et la valve tricuspide. Les deux autres valves semi-lunaires (la valve aortique et la valve pulmonaire) assurent le passage du sang des ventricules vers la circulation systémique et pulmonaire respectivement.

- La valve tricuspide entre l'oreillette droite et le ventricule droit (VD) et composée de trois feuillets soutenus par des cordages tendineux.
- La valve mitrale entre l'oreillette gauche et le ventricule gauche (VG) et composée de deux feuillets soutenus par des cordages tendineux.

- La valve pulmonaire entre le VD et l'artère pulmonaire est composée de trois feuillets.
- La valve aortique entre le VG et l'aorte est composée de trois feuillets.

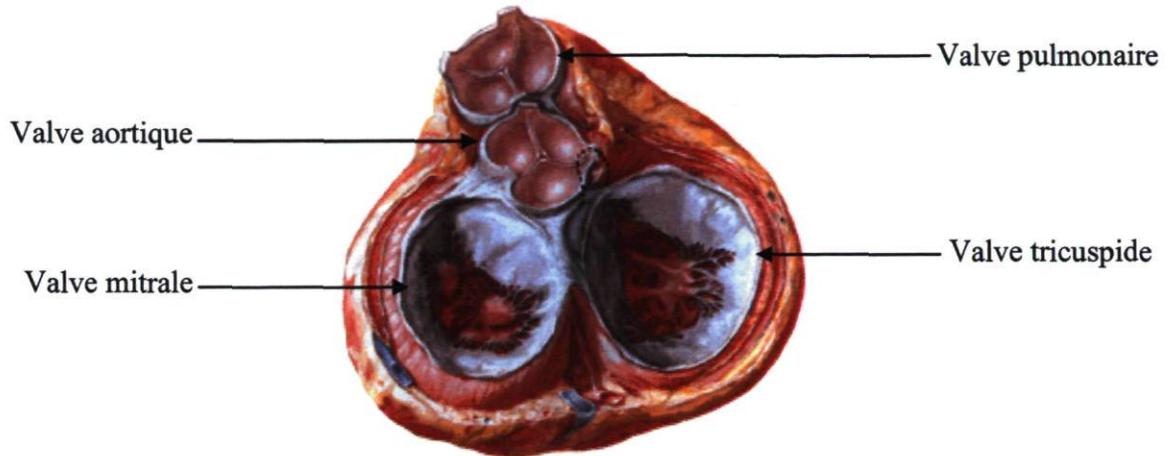


Figure 2. Illustration d'une coupe transversale du cœur avec vue sur les quatre valves cardiaques. Source: Frank H. Netter, MD. Heart. *The Netter Collection of Medical Illustration*.

Les valves mitrale et tricuspide ont pour rôle d'empêcher le sang de refluer vers les oreillettes lors de la contraction des ventricules, tandis que les valves aortique et pulmonaire empêchent le retour du sang de l'aorte et des artères pulmonaires vers les ventricules. Comme mentionné ci-haut, les valves tricuspide et mitrale sont formées de cordages tendineux ou fibreux qui trouvent leur point d'attache dans les ventricules, par les muscles papillaires. Sans ces points d'attache, les feuillets seraient inversés lors de la contraction des ventricules. De nombreuses causes peuvent affecter le bon fonctionnement des quatre valves du cœur. Il existe deux principaux types de pathologie valvulaire. 1- Dans la « sténose » (rétrécissement) l'ouverture trop étroite de la valve entrave la circulation normale du sang. 2- Dans la « fuite » (insuffisance ou régurgitation), la valve ne se referme pas hermétiquement, de sorte que le sang peut refluer dans les chambres cardiaques. Lors de l'auscultation du cœur, ces anomalies seront souvent décelées sous forme de souffle cardiaque dû à un dysfonctionnement dans la fermeture des valves.

1.1.2 Le cycle cardiaque

Double pompe dynamique, réglée avec précision, le cœur propulse le sang dans l'immense réseau vasculaire de l'organisme. La puissance du cœur réside dans ses ventricules qui ont une paroi musculaire épaisse et forte. Ils se contractent et propulsent le sang vers les artères. Les oreillettes fonctionnent plutôt comme des réservoirs destinés à recevoir le sang des veines.

Chaque contraction cardiaque se divise en deux phases :

- La diastole : le cœur se relâche et se remplit.
- La systole : le cœur se contracte et chasse le sang dans la circulation.

À l'intérieur de ces deux phases se retrouvent quatre autres étapes importantes dans le cycle cardiaque.

1- Contraction des oreillettes (systole auriculaire) : le stimulateur naturel du cœur, le nœud sino-auriculaire est situé dans la partie supérieure de l'oreillette droite. Il envoie une décharge électrique coordinatrice en moins de 0,1 seconde pour déclencher une contraction du cœur. Les oreillettes subissent des impulsions afin qu'elles se contractent et déversent le sang dans les ventricules.

2- Contraction des ventricules (systole ventriculaire) : la phase la plus active est celle de contraction (systole ventriculaire). Le nœud auriculo-ventriculaire envoie des influx nerveux sur le septum puis ceux-ci remontent vers les ventricules pour qu'ils se contractent. La pression des ventricules augmente ouvrant ainsi les valves aortique et pulmonaire. Le sang est chassé vers les artères ce qui ferme les valves mitrale et tricuspide et permet l'ouverture des valves aortique et pulmonaire.

3- Relâchement (début diastole) : Les ventricules se relâchent et la pression ventriculaire baisse. La pression est au contraire très élevée dans les artères pulmonaire et aortique obligeant ainsi les valves à se refermer pour interdire le retour du sang des artères vers les ventricules. La pression baisse dans la zone des valves mitrale et tricuspide et celles-ci s'ouvrent.

4- Relaxation (fin de la diastole): Pendant cette phase le cœur se relâche. Les parois musculaires se détendent. Le sang pauvre en oxygène provenant du corps entre dans l'oreillette droite tandis que le sang oxygéné des poumons entre dans l'oreillette gauche.

L'activité électrique du cœur se mesure par l'électrocardiogramme tandis que le phonocardiogramme est utilisé afin d'enregistrer les bruits caractéristiques que l'on peut entendre à la fermeture des valves.

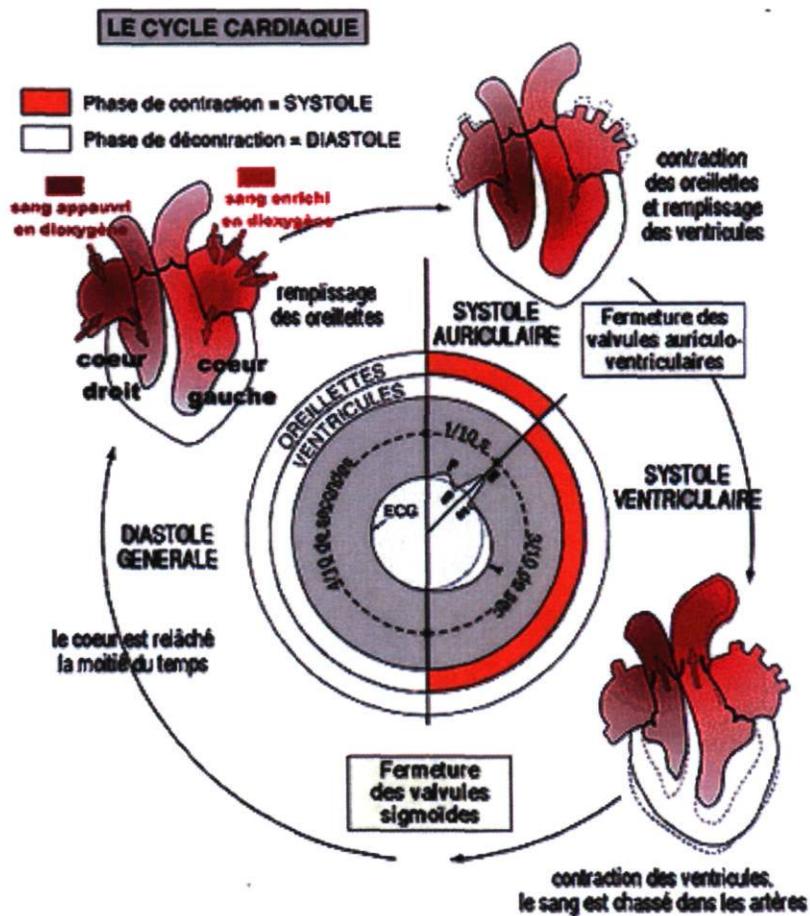


Figure 3. Le cycle cardiaque. Évènements survenant lors de la contraction et du relâchement du cœur. Électrocardiographie et phonocardiographie mesurés sur deux cycles. Source : http://artic.acbesancon.fr/svt/env_san/edu_san/cardio/risc/cycoeur.htm.

1.2 Anatomie de la valve aortique

La valve aortique saine est lisse et mince. Elle comprend 3 feuillets distincts appelés cusps ou sigmoïdes de dimension équivalente et symétrique qui sont complètement libres dans leur mouvement. Ils ont une forme semi-lunaire et sont disposés en nid d'hirondelle à la partie basse des sinus de Valsalva et attachés à la média de l'aorte. Chaque feuillet est constitué de trois couches distinctes non vascularisées.

1- La *ventricularis* sur le côté ventriculaire est composé de fibres riches en élastine radiale et perpendiculaire à la marge du feuillet.

2- La *fibrosa* située sur le côté aortique des feuillets comprend des fibroblastes et des fibres de collagène qui sont situées à la circonférence et sont parallèles à la marge du feuillet. Cette constitution apporte une certaine solidité au feuillet qui empêchera son affaissement.

3- La *spongiosa* est une couche de tissu conjonctif lâche composée de fibroblastes, de cellules mesenchymales, de glycosaminoglycanes, de collagène et d'une matrice riche en mucopolysaccharides ¹³. Cette couche est située entre la fibrosa et la ventricularis. Les trois feuillets sont attachés le long de son bord convexe et ils se rencontrent en 3 commissures le long de la crête supra-aortique, c'est-à-dire la circonférence de la racine aortique.



Figure 4. Valve aortique normale. Source : ¹⁴.

Les trois feuillets travaillent de concert afin d'assurer la flexibilité et la force nécessaire permettant le passage du sang entre le VG et l'aorte. Dans les faits, la valve aortique s'ouvre en systole permettant ainsi au sang d'être éjecté du VG et se referme en diastole empêchant au sang de retourner dans le VG. Certaines cellules de type myofibroblastes peuvent être retrouvées dans la valve. Ces cellules sont des fibroblastes partiellement différenciés en cellules présentant des marqueurs de cellules musculaires lisses (CML). De plus, la valve aortique est recouverte d'une couche de cellules endothéliales (CE). Cette couche d'endothélium est souvent l'élément déstabilisé en premier lieu lors du développement et de la progression de la SA. Les feuillets doivent leur nom d'après leur localisations par rapport aux ostium des coronaires : feuillet coronarien gauche, droit et le non-coronarien.

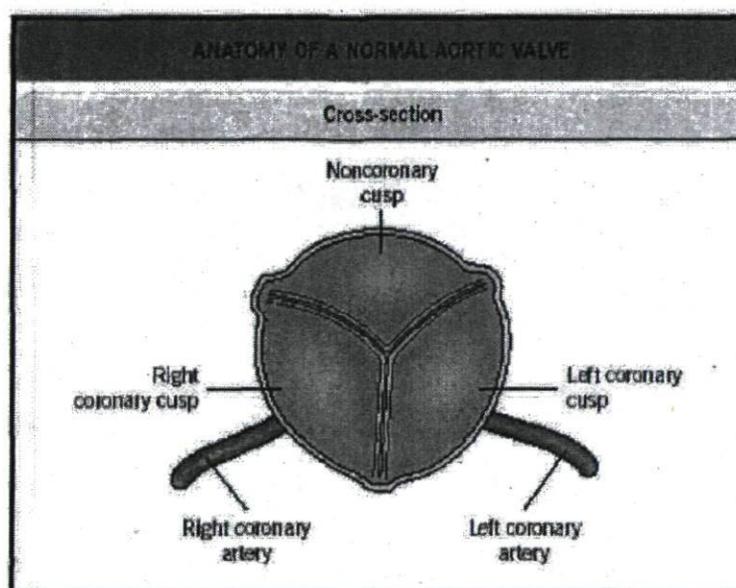


Figure 5. Anatomie d'une valve aortique normale. Source: ¹⁵.

1.3 La sténose aortique en chiffres

Les maladies cardiovasculaires sont la cause première de décès au niveau mondial et sont responsables du tiers des décès globaux. En 2005, sur 58 millions de décès à travers le monde, 30% étaient dus à des maladies cardiovasculaires. Entre 2006 et 2015, les décès par maladies cardiovasculaires devraient augmenter de 9%. En 2009, les maladies

cardiovasculaires sont la cause première de mortalité dans les pays en voie de développement. (http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/)

De leur côté, les pays pauvres et sous développés voient un nombre très élevé de personnes affectées par les maladies rhumatismales. En chiffre, cela représente 15 à 20 millions de nouveaux cas de fièvre rhumatismale à chaque année plaçant ainsi les cardiopathies rhumatismales au premier rang des maladies cardiovasculaires dans ces pays. Par contre, dans les pays développés, cette infection a grandement diminuée grâce à l'utilisation de l'antibiothérapie.

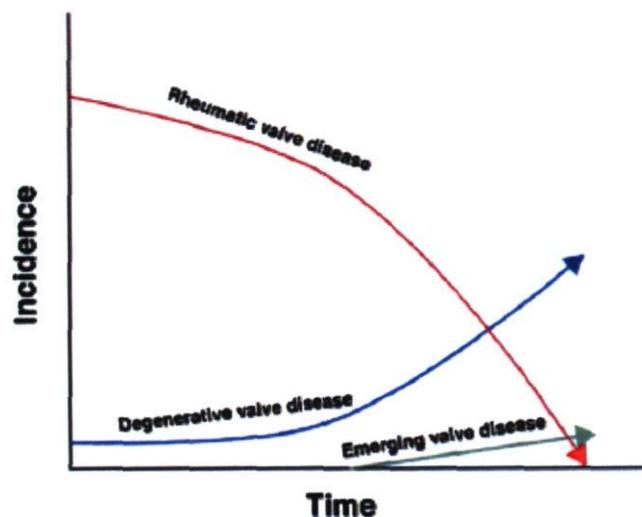


Figure 6. Évolution de la SA dans les pays industrialisés. Source : Goldberg SH et coll.¹⁶

La SA a été documentée pour la première fois en 1646 par le docteur Lazare Rivière¹⁷. De nos jours, le monde scientifique voit la SA comme une maladie active qui est la plus répandue dans les populations vieillissantes des pays industrialisés occidentaux. En Amérique du Nord, la SA est en troisième position derrière l'hypertension et la maladie coronarienne dans les causes de décès de nature cardiovasculaire^{18, 19}. En Europe et en Amérique du Nord, la valve aortique sténosante est celle qui est la plus remplacée et la chirurgie de RVA est aussi la plus fréquente après la revascularisation coronarienne²⁰. À chaque année, aux États-Unis, environ 50 000 personnes subissent un RVA pour une sténose aortique sévère. Il a été démontré que la prévalence de la SA augmente avec l'âge.

Dans la population âgée de 65 ans et plus, la prévalence de la SA sévère est de 2 à 5% ^{21,22}. Le taux moyen de survie à partir du moment où la SA s'installe et cause des symptômes est de trois ans. Les patients symptomatiques avec une sténose aortique sévère qui n'ont pas subi de RVA ont un pourcentage de mortalité de 36-52%, 52-80% et 80-90% à 3,5 et 10 ans suite à l'apparition des symptômes. Le stade précoce de la SA, la sclérose de la valve aortique, afflige 20 à 30% des personnes de 65 ans et plus et 48% des personnes âgées de 85 ans et plus ²³.

Les maladies valvulaires sont généralement d'origine dégénérative ²⁴. L'incidence des maladies valvulaires congénitales demeure stable avec le temps. Selon une étude récente le taux de valves bicuspidés à la naissance est de 1 à 2% et son origine est entièrement génétique. D'ailleurs, cette malformation valvulaire aortique est l'anomalie cardiovasculaire congénitale la plus fréquente ²⁵. L'importance des maladies valvulaires diffère d'un pays à l'autre, néanmoins l'incidence des maladies valvulaires congénitales reste stable.

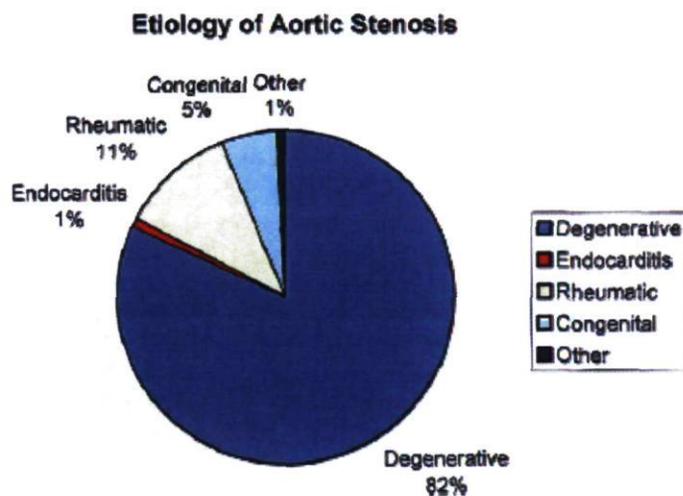


Figure 7. Étiologie de la SA selon l'Euro Heart Survey. Source : Goldberg SH et coll. ¹⁶

Dans le palmarès des maladies valvulaires, la valve aortique est la plus touchée suivie de la valve mitrale, la valve pulmonaire et finalement la valve tricuspide. D'ailleurs,

la SA a une forte prévalence chez les hommes et les femmes âgés de 65 et 75 ans ²⁶. De plus, de nos jours, la population est moins active, fume, et mange de grandes quantités d'aliments malsains. Malheureusement, il faut savoir que ces conditions sont responsables d'un plus grand développement de maladies cardiovasculaires.

1.3.1 Étiologies de la sténose aortique

La sclérose aortique se caractérise par des zones ponctuelles d'épaississement sur la côté aortique des feuillets valvulaires. Ces épaississements ne causent pas d'obstruction de l'orifice valvulaire. En revanche, la sclérose aortique est maintenant considérée comme étant une phase précoce et initiale pouvant mener au développement de la SA. Ces plaques présentent des similarités avec celles retrouvées dans l'athérosclérose et font de la sclérose aortique un marqueur de la maladie coronarienne ²⁷⁻²⁹.

La SA ou rétrécissement aortique se définit comme étant la diminution de l'ouverture des feuillets de la valve aortique pendant la systole causant une obstruction significative de la chambre de chasse du VG. La première description anatomique et clinique de la SA a été décrite en 1904 grâce aux travaux de Mönckeberg ³⁰.

La SA peut être retrouvée sous trois formes : **1) congénitale, 2) rhumatismale et 3) dégénérative**. Il faut savoir que la sclérose et la sténose aortique font partie d'un continuum et la frontière entre ces deux phases est déterminée par la vitesse du jet à travers la valve aortique. D'un point de vue clinique, l'on considère qu'un patient souffre d'une sténose lorsque sa vitesse transvalvulaire est $\geq 2,5\text{m/s}$ ³¹.

1.3.1.1 La sténose aortique congénitale

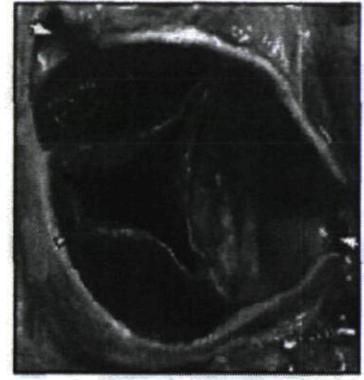
Il existe trois types de malformations congénitales pouvant causer la SA : **1) valvulaire, 2) sous-valvulaire et 3) supra-valvulaire**. La SA dite congénitale est présente chez les patients nés avec une valve aortique unicuspidée (un feuillet), bicuspide (deux feuillets; 80% des cas), tricuspide à feuillets de tailles différents (trois feuillets) et même quadricuspide (quatre feuillets).



Unicuspide



Bicuspide



Quadricuspide

Figure 8. Photographies macroscopiques de trois types de valve aortique avec SA congénitale (Unicuspide, bicuspide et quadricuspide). Source : www.images.MD

Les valves unicuspide causent une obstruction sévère déjà chez les enfants de moins d'un an. La valve aortique bicuspide est l'anomalie cardiaque congénitale la plus fréquente dans la population adulte et a une incidence d'environ 1-2% dans la population générale. Cette malformation conduit à une « usure » plus rapide des valves en raison d'une ouverture incomplète créant des turbulences qui favorisent une fibrose et des calcifications. Des changements dans les parois de l'aorte sont également présents chez ces patients. Il y a présence de nécrose et d'apoptose dans la média, perte de fibre élastiques et migration des CML. La malformation congénitale bicuspide engendre un développement de la SA chez des sujets plus jeunes et se traduit, le plus souvent, par l'apparition d'une SA vers la cinquantaine, laquelle peut s'associer à une régurgitation aortique significative. Environ 70% des patients porteurs d'une valve bicuspide développeront une sténose nécessitant un RVA, et cela, 10 à 20 ans plus tôt que dans la population ayant une valve tricuspide³².



Figure 9. Photographie macroscopique d'une valve bicuspide calcifiée. Source : www.heart-valve-surgery.com

1.3.1.2 La sténose aortique rhumatismale

La SA rhumatismale se développe suite à une infection pharyngée causée par un streptocoque du groupe A. La fièvre rhumatismale est une cause majeure de mortalité et morbidité dans les pays en voie de développement. On estime qu'à l'échelle mondiale, 15.6 millions d'individus ont été atteints de la fièvre rhumatismale, alors qu'à chaque année 282 000 nouveaux cas sont détectés et 233 000 décès surviennent des suites d'une cardiopathie rhumatismale ³³. Étant donnée les conditions socio-sanitaires défavorables et l'absence de programme efficace pour le dépistage et le traitement, la maladie rhumatismale est plus fréquente dans les pays en voie de développement. Vraisemblablement, rares sont les personnes atteintes de la fièvre rhumatismale qui s'en sortent sans complications cardiaques telle la SA. En conséquence à l'infection, une cardite rhumatismale se développera et pourra participer au développement d'une maladie valvulaire souvent accompagnée d'une régurgitation ou insuffisance. Dans les années 1990, la prévalence de la SA rhumatismale représentait 9% des causes de SA ³². À l'examen histologique, la SA rhumatismale se présente généralement sous forme d'une valve qui a ses 3 commissures fusionnées, avec de petites végétations et de la fibrose. L'ouverture de la valve se limite souvent à un simple triangle au centre des 3 feuillets. La fièvre

rhumatismale touche en premier lieu, la valve mitrale et de ce fait, il y a souvent une sténose mitrale concomitante à la SA.

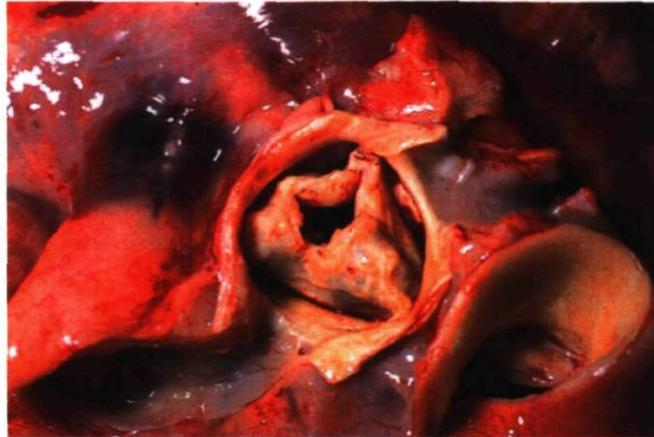


Figure 10. Photographie macroscopique d'une SA rhumatismale à trois commissures fusionnées. Source : <http://phil.cdc.gov/>

1.3.1.3 La sténose aortique dégénérative ou maladie active calcifiante

La SA calcifiée dégénérative a longtemps été vue comme une maladie passive liée à l'usure des feuillets, laquelle serait induite par l'ouverture et la fermeture incessante des tissus valvulaires. Depuis, plusieurs études ont prouvées que la SA est une pathologie complexe et fait intervenir des mécanismes d'infiltration de lipoprotéines, d'inflammation chronique, de calcification et de remodelage. On observe macroscopiquement qu'avec l'âge, la valve aortique s'épaissit. L'accumulation de calcium dans la fibrosa (côté aortique) amènera un durcissement de la valve et son mouvement d'ouverture et de fermeture sera compromis. L'orifice disponible pour laisser le sang circuler lorsque la valve est ouverte, appelée l'AVA, sera réduite. La valve aortique deviendra donc un obstacle à la sortie du sang du VG. Par le fait même, le cœur en subira les impacts et ce à différents niveaux. Avec le temps, lorsque la SA est très sévère, la valve aortique peut être transformée en un bloc de calcium pratiquement immobile. Chez certains individus (10-15%) on retrouve à l'histologie une métaplasie osseuse bien différenciée. De plus, il est suspecté que chez certains patients ces dépôts de calcium peuvent s'effriter et causer des embolies ³⁴.



Figure 11. Photographie macroscopique d'une SA dégénérative avec calcification des trois feuillets. Source : www.heart-valve-surgery.com

Les lésions présentes dans la sclérose aortique ressemblent à celles retrouvées dans l'athérosclérose. Il y a accumulation de lipoprotéines athérogéniques, incluant les low-density lipoprotein (LDL), les lipoprotéines contenant l'Apo A et les LDL-oxydés (LDL-ox). Par ailleurs, on retrouve aussi un infiltrat inflammatoire ainsi que des zones de calcifications ectopiques^{1, 2, 35-37}. On pense, que les premières lésions sont favorisées et initiées par des altérations de la couche endothéliale en réponse à l'augmentation du stress mécanique³⁸. Ainsi, les premières lésions apparaissent souvent du côté aortique, au site de flexion des feuillets et près de la ligne d'attachement des feuillets à la racine. Ces zones correspondent à des zones de stress mécanique maximales. Parmi les trois feuillets aortiques, le non coronarien serait le premier atteint en raison de l'absence de flot diastolique coronarien et d'un taux de cisaillement plus faible^{13, 39, 40}.

1.4 Évolution de la sténose aortique

Les patients souffrant d'un rétrécissement aortique demeurent pendant des années asymptomatiques. Cependant, lorsque le patient progresse vers une SA sévère les symptômes rencontrés sont l'angine de poitrine, la dyspnée, l'insuffisance cardiaque congestive ainsi que la syncope. Cependant, l'apparition des symptômes est sujette à variation d'un individu à l'autre. Ainsi, ces symptômes n'apparaissent pas toujours à une valeur de SA identique. La dyspnée, liée en grande partie à l'effort, est le symptôme le plus fréquent d'une SA et est le résultat d'une dysfonction diastolique et/ou systolique du VG et

même, dans les cas extrêmes, d'une fibrillation auriculaire engendrant une perte de contraction auriculaire et une fréquence cardiaque élevée. Pour sa part, la syncope peut provenir de plusieurs dysfonctions cardiaques. La syncope peut être causée par des arythmies, telle la tachycardie ventriculaire ou la tachycardie supraventriculaire et même les bradycardies transitoires pendant l'effort. De plus, la syncope peut survenir lorsque le débit cardiaque ne peut augmenter en raison d'une vasodilatation consécutive à l'effort. Finalement, l'angor à l'effort, chez les patients sans maladie coronarienne associée, est dû à une ischémie myocardique. Celle-ci est provoquée par une augmentation de la demande en oxygène et associée à une diminution de la perfusion myocardique dans la région sous endocardique ¹⁴. De plus, la réserve du flux coronarien est aussi diminuée par la présence d'un myocarde hypertrophié.

Suite à l'apparition des premiers symptômes dans le cas d'une SA sévère, le seul traitement s'avère être le RVA. Les patients qui ne sont pas opérés n'ont pas un bon pronostic vital. En effet, chez les patients avec une SA sévère symptomatique et non opéré, la moyenne du temps de survie est entre 2 et 3 ans et le taux de survie après 5 ans est inférieur à 20% ⁴¹. Néanmoins, le taux de survie post-opératoire corrigé pour l'âge est pratiquement normalisé.

1.5 Critères hémodynamiques et outils de diagnostics de la sténose aortique

Au fil des ans, plusieurs méthodes ont été développées afin d'aider les cliniciens à diagnostiquer et évaluer la progression de la SA. Elles permettent de déterminer le stade d'avancement de la SA et le moment opportun pour envisager un RVA. La technique de choix la plus couramment utilisée est l'échocardiographie-doppler suivi par le cathétérisme cardiaque : une méthode invasive utilisée dans la plupart des cas pour confirmer le diagnostic de sévérité de la SA obtenu par la première technique. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est une alternative chez les patients ayant de mauvaises fenêtres acoustiques ou bien avec des affections avec une pathologie de l'aorte associée.

L'échocardiographie est une technique d'imagerie médicale employant les ultrasons afin d'enregistrer la taille, le mouvement et la composition des structures cardiaques. Elle est en constante évolution et est devenue avec le temps le premier moyen d'investigation cardiaque après l'électrocardiogramme. La technique permet de mettre en évidence le fonctionnement de chaque cavité du cœur. Une sonde (capteur ou transducteur) est placée sur la poitrine du patient et émet des ultrasons qui atteindront les différentes structures du cœur. Ces ondes rebondiront et produiront un « écho » qui sera analysé, et cela, en temps réel par un appareillage électronique. Elle est souvent accompagnée d'un examen doppler d'où le nom échocardiographie-doppler. Le principe régissant le fonctionnement de la technique doppler est comparable au radar qu'utilise un policier pour déterminer la vitesse d'une voiture. Quand un faisceau ultrasonique traverse un flux sanguin, la fréquence du signal revenant à l'émetteur peut être augmentée ou diminuée en fonction de la direction et de la vitesse du sang à l'incidence du faisceau ultrasonique. La fréquence de l'onde sera positive si le flux se dirige vers la sonde et vice-versa. L'amplitude du changement de fréquence sera proportionnelle à la vitesse du flux mesurée ainsi qu'à l'angle entre l'onde et le vaisseau. En résumé, cette technique permet de déterminer les vitesses ou vélocités, le sens et le caractère soit homogène ou turbulent du flux sanguin. Les quatre valves cardiaques peuvent être visualisées par cette technique : on analyse la mobilité des feuillets ainsi que leur épaisseur. De plus, le doppler permet de calculer la surface fonctionnelle libre pour le passage du sang (AVA), la présence d'une fuite ainsi que le gradient de pression entre les cavités situées de part et d'autre d'une valve.

Un des paramètres importants dans la SA est l'AVA, soit la surface d'ouverture de la valve aortique. Tout au cours de la progression de la SA, cette surface sera affectée par l'accumulation de nodules de calcium et de fibrose sur les feuillets de la valve. Ce phénomène est responsable de la perte d'élasticité des feuillets. De plus, les feuillets deviennent plus volumineux et leur ouverture et fermeture s'en trouvent diminuées laissant ainsi un espace restreint pour le passage du sang dans la valve. L'AVA d'une valve normale se situe entre 2 et 4 cm². Dans le cas d'une valve aortique calcifiée et fibrosée, l'AVA est réduite à des valeurs en deçà de 1,5 cm² induisant l'apparition d'un gradient de pression. L'augmentation de la postcharge contribuera à augmenter la pression systolique

intracavitaire dans le VG. Par conséquent, l'augmentation de la postcharge conduira à une exacerbation du travail myocardique et à une hypertrophie compensatrice du VG. L'échocardiographie-doppler permettra de mesurer les vitesses sanguines à travers le jet transvalvulaire et de calculer l'AVA.

Le premier indicateur de la SA est la **vélocité transvalvulaire** (mètres par seconde) mesurée à travers la valve aortique qui sera accélérée dans le cas d'une SA en réaction au rétrécissement de l'orifice de la valve. La vélocité transvalvulaire se définit par la vitesse du flux sanguin qui passe du VG vers l'aorte en traversant la valve aortique. Le deuxième critère mesuré par échocardiographie est le **gradient maximal et moyen de pression** qui sont pour leur part des mesures des différences de pressions entre le VG et l'aorte, exprimées en millimètre de mercure (mm Hg). L'équation de Bernoulli permet de mettre en relation le gradient avec la vélocité; le gradient représente 4 fois la vélocité au carré. La troisième mesure à acquérir et qui permet d'indiquer la sévérité et la progression de la SA est l'**AVA**. L'AVA peut se mesurer de différentes manières : échocardiographie-doppler, équation de continuité, équation de Gorlin, cathétérisme cardiaque ou planimétrie. La sévérité d'une SA peut être précisée en indexant la surface de l'orifice valvulaire à la surface corporelle et selon cette technique une SA est jugée sévère si la valeur obtenue est en deçà de $0,6\text{cm}^2/\text{cm}^2$ ⁴². La technique utilisant le cathétérisme peut s'avérer dangereuse chez certains patients atteints de SA sévère en entraînant des risques d'embolie cérébrale. La valeur de l'AVA est moins fiable dans le cas de patients présentant une détérioration de la fonction du VG. Cela se rapporte au fait que les équations qui permettent de mesurer l'AVA se basent sur la vélocité et le débit sanguin, lesquels sont altérés lorsqu'il y a dysfonction du VG. Lorsque les fonctions du VG diminuent cela entraîne un ralentissement du débit sanguin et cela pourrait masquer ou sous-estimer la sévérité de la sténose.

Tableau 1: Valeurs échocardiographiques et hémodynamiques permettant de mesurer la sévérité de la sténose aortique

	<i>SA légère</i>	<i>SA modérée</i>	<i>SA sévère</i>
<i>Vitesse maximale du jet aortique (vélocité) (m/s)</i>	<3,0	3,0-4,0	>4,0
<i>Gradient moyen de pression (mm Hg)</i>	<25	25-40	>40
<i>Aire valvulaire (cm²)</i>	1,5-2,0	1,0-1,5	<1,0

Source : Adapté de Bonow B. et coll.⁴³

Le taux de progression hémodynamique chez les patients souffrant de SA a été établi par plusieurs études prospectives. Ces résultats sont reproductibles d'une étude à l'autre, néanmoins dans la population, il y a une forte variation d'un patient à l'autre, ce qui rend difficile la prise en charge clinique et la prédiction de la progression de la maladie. En moyenne, la vélocité du jet transvalvulaire augmente de 0,3m/s chaque année, le gradient moyen de pression augmente de 7mm Hg et la surface valvulaire diminue de 0,1 cm²/année⁴⁴⁻⁴⁷.

1.6 La physiopathologie du développement de la sténose aortique

Bien que des progrès considérables ont été faits au cours de la dernière décennie, les mécanismes cellulaires impliqués dans le développement de la SA demeurent encore mal compris. Les études cliniques démontrent que les facteurs de risque traditionnel de l'athérosclérose sont impliqués dans le développement de la SA. Aussi, des études apportent de nouvelles découvertes qui mettent en lumière les facteurs génétiques qui pourraient prédisposer un individu à développer la SA. Ces études ont identifiés un polymorphisme dans le gène NOTCH1 (homologue du gène Notch de la Drosophile qui régule la signalisation intercellulaire), dans le gène du récepteur de la vitamine D et dans l'allèle de l'apolipoprotéine E2⁴⁸⁻⁵⁰. Ces résultats indiquent que les événements qui initient

le développement de la SA sont multifactoriels. Il est connu que les changements qui apparaissent au niveau tissulaire et cellulaire font intervenir une multitude d'acteurs qui participeront à la progression de la maladie. Plusieurs voies de signalisation sont impliquées dans le développement de la SA incluant celle du facteur de croissance TGF- β (transforming growth factor-TGF) ⁵¹, des cytokines comme l'interleukine-6 (IL-6), du facteur de nécrose tumorale (tumor necrosis factor- TNF) ⁵², de l'angiotensine (AGN) ⁵³ et du facteur de transcription kappa beta (nuclear factor kappa beta –NFkB).

Que ce soit tant dans la valve aortique que dans les vaisseaux coronariens, les premières lésions sont engendrées par des altérations des CE, en conséquence à des stress mécaniques élevés et des forces de cisaillement faible à la surface de l'endothélium. Les CE deviennent dysfonctionnelles et perdent leur habileté à maintenir une homéostasie stable. L'entrée subséquente de lipoprotéines déclenche une réponse immuno-inflammatoire qui fait intervenir non seulement des cellules constitutives de la valve mais aussi des cellules qui seront recrutées en circulation tels les lymphocytes T et les monocytes circulants. Dans cet environnement de stress oxydatif, les LDL sont oxydés et sont phagocytés par les monocytes-résidants devenus macrophages. Ces macrophages gorgés de particules LDL-ox, porteur de cholestérol et hautement cytotoxique, deviennent alors des cellules spumeuses. Un sous-groupe de macrophage produit de l'ostéopontine (OPN), une protéine importante pour la calcification vasculaire ⁵. De plus, l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) est associée ou transportée dans les feuillets par les particules de cholestérol LDL ^{54, 55}. Les lymphocytes T produiront des cytokines qui influenceront la prolifération cellulaire ainsi que le remodelage de la matrice extracellulaire. L'infiltration des lipides et des cellules inflammatoires est augmentée grâce à la néovascularisation qui se produit dans les feuillets valvulaires endommagés ⁵⁶. Dans la valve aortique malade, une sous-population de fibroblastes se différencie en myofibroblastes, cellules possédant les caractéristiques des CML qui expriment de l' α -actine, du vimentin et du desmin ^{1,3}. Ces mêmes cellules ont la possibilité de se différencier en ostéoblastes et activent ainsi la formation de nodules de calcium et de tissus osseux ⁵⁷. La calcification débute en des foyers extracellulaires, lesquels se transforment en de larges

nodules de calcium entourés de cellules inflammatoires. Avec le temps, la calcification augmente et il y a épaissement des feuillets ¹³

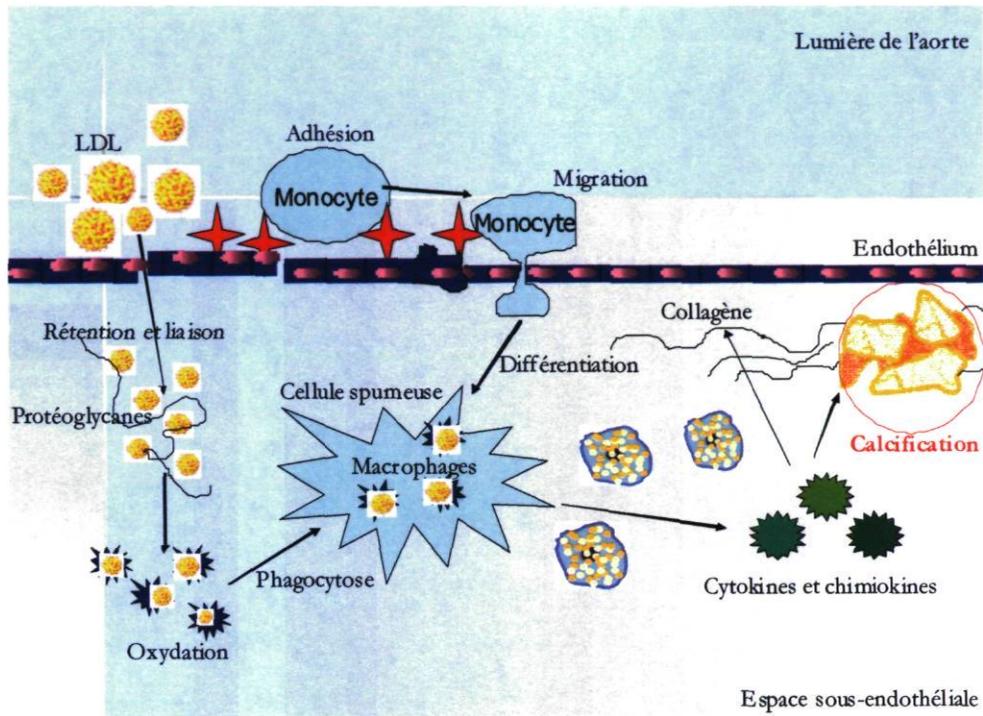


Figure 12. Mécanisme potentiel de développement de la SA.

1.6.1 Mécanismes de calcification de la valve aortique

La calcification est un processus normal pour l'os, alors qu'il est pathologique lorsqu'il survient dans les tissus mous de l'organisme. La calcification dans un contexte pathologique comme c'est le cas dans la SA s'apparente à la calcification normale des os ou des dents. La formation des os repose sur un phénomène d'équilibre entre la déposition et la réabsorption du calcium. La calcification est un processus hautement régulé et fait intervenir trois types cellulaires. 1- Les **ostéoblastes** sont de jeunes cellules, d'origine mésenchymale sécrétant la matrice osseuse constituée de collagène de type 1, de protéoglycanes et de glycoprotéines (OPN et ostéocalcine). Ces cellules se présentent comme des cellules ayant un gros corps cellulaire à partir duquel partent de fins prolongements qui sont unis aux cellules voisines par des jonctions communicantes. Elles sont précurseurs des cellules osseuses matures : les ostéocytes. Les ostéoblastes sont

impliqués dans l'ostéogenèse mais également dans l'ostéolyse. Donc, les ostéoblastes permettent de « bâtir » les os et activent les ostéoclastes. 2- Les **ostéocytes** sont des cellules matures de la matrice osseuse qu'ils produisent eux-mêmes. Ces cellules du tissu osseux sont fusiformes et ont un noyau condensé et central. Tout comme les ostéoblastes, elles ont des prolongements qui leur permettent de communiquer avec d'autres ostéocytes. Elles sont moins actives que les ostéoblastes mais participent au maintien de la matrice extracellulaire en élaborant ses constituants ou en la détruisant. 3- Les **ostéoclastes** sont des cellules multinucléées responsables de la réabsorption osseuse et jouent un rôle important dans le remodelage osseux en relâchant le calcium dans la circulation sanguine. Elles jouent leur rôle, d'une part, en diminuant le pH au contact de la matrice osseuse et, d'autre part, en sécrétant des enzymes protéolytiques qui dégradent la trame osseuse. La trame osseuse est constituée en partie de composés organiques et inorganiques. La partie inorganique est majoritairement faite d'hydroxyapatite, un sel de phosphate de calcium $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})$, que l'on retrouve dans la phase minérale des os et des dents. Le collagène de type 1 constitue la part organique la plus importante de la matrice osseuse.

Même s'il a été reconnu que la calcification vasculaire ectopique est une conséquence d'un dérèglement cellulaire son étiologie demeure à préciser. La calcification est un processus actif et de première importance dans la SA. La minéralisation pathologique de la valve aortique contribue substantiellement à la rigidité et l'épaississement des feuillets de la valve. D'ailleurs, il est intéressant de noter que la calcification est le facteur qui différencie la SA de l'athérosclérose. Même si la calcification est présente dans l'athérosclérose, elle y est beaucoup moins prononcée que dans la SA. Que ce soit dans les lésions précoces ou avancées de la SA, la calcification de la valve aortique se développe principalement dans les zones inflammatoires et infiltrées en lipides^{1, 57}. Étonnamment, dans certaines valves (10-15%) on peut même retrouver un tissu osseux mature, de même que de la moelle osseuse⁵⁷.

1.6.1.1 Mécanismes pro-calcifiants

Étant donné l'analogie entre la calcification de la valve aortique et le tissu osseux, il n'est pas surprenant de constater que les molécules exprimées durant la minéralisation des

deux tissus est similaire. Ainsi, on considère que la calcification ectopique de la SA survient lorsqu'il y a un déséquilibre entre les acteurs pro- et anti-calcifiants. Le développement précoce de la calcification de la valve aortique peut être relié à des facteurs génétiques comme le génotype du récepteur de la vitamine D et la mutation génétique du gène NOTCH^{48, 49} ou à un débalancement dans le processus de minéralisation.

On conçoit maintenant que l'infiltration lipidique dans la valve aortique est un processus clé qui active une réponse inflammatoire, laquelle se traduit par un recrutement des leucocytes au site des lésions. En retour, la réaction inflammatoire locale, majoritairement déclenchée et entretenue par les LDL-ox, favorisera la production de médiateurs aux propriétés pro-ostéogéniques tels le TGF- β 1 et les protéines morphogéniques osseuses (bone morphogenic protein 2 -BMP2)^{58, 59}. Les voies de signalisation impliquées dans la calcification sont la signalisation Wnt^{60, 61}, la voie angiotensine, le système de kinine^{55, 62-64} et le système OPG/RANKL/RANK^{59, 65}. De plus, la calcification de la valve aortique fait intervenir plusieurs molécules régulatrices incluant l'OPN⁶⁶, l'ostéonectine, l'ostéocalcine⁶⁷, la tenascin-C⁶⁸ et les BMP⁵⁷. Lorsque la SA progresse, une sous-population de myofibroblastes subissent une transdifférentiation en un phénotype ostéoblastique. Ce phénotype lui permet d'exprimer de la phosphatase alcaline (ALP), de l'OPN, de l'ostéocalcine, la bone sialoprotéine et le facteur de transcription ostéoblastique Cbfa1⁶⁹. Ces cellules ostéoblastiques forment spontanément des nodules de calcium et le niveau de formation de ces nodules est accéléré par les produits d'oxydation des lipides, ainsi que par la présence de la BMP2⁷⁰, du facteur de nécrose tumoral α (Tumor necrosis factor α - TNF- α)⁷¹ et du TGF- β .

La balance entre l'ostéoprotégérine (OPG), RANK et RANKL est primordiale pour le mécanisme de calcification. L'OPG est connue comme étant une cytokine de la superfamille des récepteurs du TNF. Elle est sécrétée par les ostéoblastes et elle régule la calcification. L'OPG est un homologue de RANK et comme ce dernier, il a la capacité de se lier à RANKL⁷². Ainsi, l'OPG bloque la liaison entre RANK et RANKL, et prévient la stimulation de la cascade de signalisation intracellulaire menant à l'activation de NF κ B. RANK, le récepteur de RANKL, est localisé à la surface des ostéoclastes tandis que

RANKL, en plus d'être exprimé par les ostéoblastes, est retrouvé chez les monocytes, les macrophages et les cellules dendritiques⁷³⁻⁷⁵. RANKL est une cytokine qui stimule la différenciation et l'activation des ostéoclastes ce qui augmente la résorption du calcium. Ainsi, les trois agissent dans une triade d'activation et de répression. Dans les lésions de valves aortiques sténosées, il y a diminution de l'expression de RANK⁵⁹. Pour sa part, RANKL est en mesure de stimuler en culture la calcification et la formation de nodules de calcium par des myofibroblastes de valves aortiques⁵⁹. La dérégulation de l'équilibre fonctionnel de cette triade peut causer des problèmes dans la résorption et la formation des os. Par exemple, les souris déficientes pour l'OPG souffrent de perte osseuse sévère ainsi que de plusieurs fractures ostéoporotiques⁷⁴ dues à une augmentation du nombre et de l'activité des ostéoclastes⁷⁶. Également, ces souris développent des calcifications des artères rénales et de l'aorte, lesquelles entraînent la formation d'anévrisme, d'hémorragies et de ruptures de vaisseaux⁷⁴.

Les BMP sont des molécules de plus en plus reconnues comme étant impliquées dans le processus de calcification de la valve aortique. Elles sont une sous-classe de la superfamille du facteur de croissance transformant TGF- β . Dans la SA, deux types sont particulièrement impliquées : la BMP-2 et la BMP-4. Toutes deux sont reconnues comme étant des stimulateurs de l'inflammation. BMP-2 peut conduire la différenciation ostéogénique et chondrogénique de plusieurs progéniteurs mésenchymaux⁷⁷. L'expression des BMP est proportionnelle à l'apparition de lésions athérosclérotiques. Plusieurs études ont permis de démontrer que les BMP peuvent être exprimées par une grande variété cellulaire, telles les CE, les cellules spumeuses et les CML⁷⁸⁻⁸⁰. La production des BMP-2 et -4 est stimulée en situation de stress oxydatif, par la production de TNF- α et par les forces de cisaillement ressenties sur les vaisseaux^{74, 81}. L'ALP, qui permet la différenciation des ostéoblastes ainsi que le clivage des pyrophosphates inorganiques (PPi) en phosphates inorganiques (Pi)^{77,78}, est exprimée en présence de BMP-2. Même si BMP-2 est clairement un médiateur crucial de la calcification vasculaire, son effet final est véhiculé via l'activation de facteurs de transcription ostéogénique incluant Msx2, Cbfa1 et osterix⁸². L'action de BMP-2 peut être inhibée par l'intervention de la Matrix Gla Protein (MGP).

Pour terminer, certains myofibroblastes possèdent un phénotype ostéoblastique et leur transdifférentiation serait encouragée par la présence de LDL oxydés. Le processus de calcification de la valve aortique est dépendant de toutes ces molécules et facteurs ostéogéniques. Pour qu'il y ait calcification de la valve, il doit y avoir une augmentation des facteurs de l'ostéogénèse au détriment des inhibiteurs de la calcification.

1.6.1.2 Agents anti-calcifiants

Il est bien connu que la calcification impliquée dans la SA est régulée via des agents anti-calcifiants. Une des raisons de l'apparition des dépôts d'hydroxyapatite dans la valve aortique est, d'une part, reliée à l'augmentation de facteurs pro-calcifiants, et, d'autre part, à la diminution des agents protecteurs de la calcification. À ce jour, certaines molécules et protéines sont connues pour leur rôle anti-calcifiant. La première, la MGP, joue un rôle complexe dans la calcification. La MGP est une petite protéine de 10kDa impliquée dans la prévention de la calcification vasculaire. Elle peut empêcher la calcification via plusieurs mécanismes mais dans tous les cas elle doit être activée par un processus de carboxylation. La MGP contient 9 résidus glutamate, dont 5 qui peuvent être gamma-carboxylés dans une phase post-traductionnelle. Cette γ -carboxylation est catalysée par la vitamine K, la gamma-glutamyl carboxylase (GGCX) et la vitamine K époxide réductase (VKOR)⁸³. Une déficience en vitamin K due à une nutrition déficiente ou une prise de médicaments de la famille de la warfarine, conduit à une mauvaise carboxylation de la MGP et par conséquent, à une perte de ses fonctions biologiques. L'habileté de la MGP à inhiber la calcification via son affinité pour l'hydroxyapatite a été démontrée dans un modèle de souris transgénique déficiente en MGP⁸⁴. Ces souris développaient des calcifications sévères des artères et mourraient en moins de six semaines des suites de ruptures de l'aorte. Donc, la MGP peut inhiber la calcification en se liant aux cristaux d'hydroxyapatite mais elle peut aussi se lier au complexe BMP/BMP2 ainsi qu'au BMP seul afin de diminuer son action pro-calcifiante^{85, 86}. De plus, la MGP a été démontrée comme étant responsable de la modulation de la différenciation cellulaire et de la calcification par des mécanismes qui ne sont pas complètement élucidés⁸⁵⁻⁸⁷.

De leur côté, l'ostéonectine et l'OPG travaillent aussi pour contrer les processus de calcification. L'OPG en régulant la différenciation cellulaire des cellules interstitielles valvulaires pourrait prévenir la calcification ectopique des tissus mous. L'ostéonectine est une protéine de 43kD qui est aussi connue sous le nom de SPARC (secreted protein acidic and rich in cysteine). L'ostéonectine est exprimée dans les zones de remodelage actif, dans le squelette et dans d'autres tissus^{88, 89}. Cette protéine est régulatrice de l'angiogénèse et de la protéolyse péricellulaire.

Parmi les inhibiteurs de la calcification, la fetuine-a, aussi connue sous le nom de α 2-Heremans-Schmid glycoprotéine (Ahsg), est une glycoprotéine circulante produite par le foie. In vitro, la fetuine inhibe la formation de nouveaux cristaux d'hydroxyapatite, mais n'affecte pas les cristaux lorsqu'ils ont atteints la maturité⁹⁰. Des données animales supportent l'importance de la fetuine dans un modèle de souris déficientes. En effet, chez les souris déficientes en fetuine-a, il se développe des calcifications extensives des tissus mous: du myocarde, des poumons, de la langue et de la peau⁹¹. En clinique, Kettelet et coll. ont démontré que le niveau sérique de fetuine chez des patients en hémodialyse était inversement corrélé à la calcification vasculaire et le taux de mortalité⁹¹. Finalement, la fetuine forme, dans la circulation sanguine, un complexe avec la MGP. De cette façon, les deux protéines peuvent jouer de pair afin de diminuer les effets néfastes de la calcification.

Plusieurs autres molécules seraient impliquées dans le contrôle de la minéralisation valvulaire. Cependant, leurs mécanismes d'actions ne sont pas tout à fait élucidés. La figure suivante présente une liste des inhibiteurs et activateurs de la calcification.

du nombre de molécules et de l'activité ostéogénique ainsi qu'une perte d'activité de la phosphatase alcaline.

De leur côté, les cellules inflammatoires recrutées dans la lésion de la valve seraient responsables du relâchement des métalloprotéinases (MMP). Plusieurs investigateurs ont suggérés un rôle important pour les MMP dans le remodelage de la valve aortique. Les MMP-1 et 2 sont surexprimées dans la SA et la MMP-9 serait seulement exprimée dans les valves sténotiques ⁹⁵. De plus, l'activité enzymatique des MMP-2 et 9 est augmentée dans la SA. Leur rôle serait d'entraîner la dégradation du collagène, de l'élastine ainsi que des protéoglycanes. En dégradant la matrice extracellulaire et les constituants de la membrane basale, les MMP favorisent la déposition et l'infiltration du calcium dans la valve aortique ^{96, 97}.

En plus de jouer un rôle dans l'activation des MMP, les cellules inflammatoires, tels les macrophages et les lymphocytes T, peuvent produire des cytokines qui alimenteront le processus de remodelage. Le TGF- β , qui peut être produit par les cellules inflammatoires, est un fort activateur de la formation de matrice extracellulaire en induisant la production de collagène et en inhibant la dégradation protéolytique des constituants de la matrice extracellulaire ⁹⁸. Dans la valve aortique, un processus de métaplasie cartilagineuse est quelquefois retrouvé. Il y a transformation de cellules interstitielles en cellules cartilagineuses qui participeront au processus de remodelage ⁹⁹.

1.6.3 Rôle de l'inflammation dans la sténose aortique

La valve normale est dépourvue d'infiltrat inflammatoire. À l'opposé, dans la sténose aortique on retrouve un processus inflammatoire chronique. Des cellules de morphologie semblable à des monocytes-macrophages, leucocytes et lymphocyte T sont retrouvées dans les valves calcifiées ^{1-3, 55}.

1.6.3.1 Infiltration leucocytaire

Les leucocytes apparaissent dans la valve aortique très tôt dans le processus pathologique de la SA et sont retrouvées plus souvent du côté aortique de la valve, région

du nombre de molécules et de l'activité ostéogénique ainsi qu'une perte d'activité de la phosphatase alcaline.

De leur côté, les cellules inflammatoires recrutées dans la lésion de la valve seraient responsables du relâchement des métalloprotéinases (MMP). Plusieurs investigateurs ont suggérés un rôle important pour les MMP dans le remodelage de la valve aortique. Les MMP-1 et 2 sont surexprimées dans la SA et la MMP-9 serait seulement exprimée dans les valves sténotiques⁹⁵. De plus, l'activité enzymatique des MMP-2 et 9 est augmentée dans la SA. Leur rôle serait d'entraîner la dégradation du collagène, de l'élastine ainsi que des protéoglycanes. En dégradant la matrice extracellulaire et les constituants de la membrane basale, les MMP favorisent la déposition et l'infiltration du calcium dans la valve aortique^{96, 97}.

En plus de jouer un rôle dans l'activation des MMP, les cellules inflammatoires, tels les macrophages et les lymphocytes T, peuvent produire des cytokines qui alimenteront le processus de remodelage. Le TGF- β , qui peut être produit par les cellules inflammatoires, est un fort activateur de la formation de matrice extracellulaire en induisant la production de collagène et en inhibant la dégradation protéolytique des constituants de la matrice extracellulaire⁹⁸. Dans la valve aortique, un processus de métaplasie cartilagineuse est quelquefois retrouvé. Il y a transformation de cellules interstitielles en cellules cartilagineuses qui participeront au processus de remodelage⁹⁹.

1.6.3 Rôle de l'inflammation dans la sténose aortique

La valve normale est dépourvue d'infiltrat inflammatoire. À l'opposé, dans la sténose aortique on retrouve un processus inflammatoire chronique. Des cellules de morphologie semblable à des monocytes-macrophages, leucocytes et lymphocyte T sont retrouvées dans les valves calcifiées.^{1-3, 55}

1.6.3.1 Infiltration leucocytaire

Les leucocytes apparaissent dans la valve aortique très tôt dans le processus pathologique de la SA et sont retrouvées plus souvent du côté aortique de la valve, région

où la vélocité des fluides est la plus lente en diastole. Ces infiltrats inflammatoires sont retrouvés en colocalisation avec les dépôts de calcium ainsi qu'avec les lipides retenus dans la valve. Ces observations démontrent qu'une forte interaction existe entre ces constituants et participent activement à la progression de la SA.

1.6.3.2 Les monocytes et macrophages

Les monocytes qui circulent librement dans le sang sont attirés vers la couche endothéliale endommagée de la valve et y adhèrent grâce à la présence de molécules d'adhésion de type E-selectin, intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) et vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) ¹⁰⁰. Ces molécules impliquées dans le recrutement des monocytes sont produites par les leucocytes, les cellules épithéliales et endothéliales ¹⁰¹ et dans, la plupart des cas, leur production est stimulée par la production de cytokines. Donc, suite à l'adhérence des monocytes à la couche endothéliale, ceux-ci pénètrent dans la valve et leur migration est dirigée selon un gradient chimioattractant dont le monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) fait parti. Lorsque les monocytes entrent dans la zone sous-endothéliale, ils se transforment et différencient en macrophages activés ¹⁰⁰. De leur côté, les particules de lipoprotéines LDL qui sont retenues dans la zone sous-endothéliale seront internalisées par les macrophages qui deviendront des cellules spumeuses riches en gouttelettes de cholestérol. Ce processus est une défense naturelle de l'organisme. Les macrophages tentent d'éliminer les LDL modifiés, malheureusement si la quantité de ces LDL devient trop grande les macrophages ne fournissent plus à la demande et se transforment en cellules spumeuses. Les cellules spumeuses sécrètent des molécules pro-inflammatoires et des cytokines qui potentialiseront la réponse inflammatoire dans la lésion. Ce processus est retrouvé aussi bien dans la sténose aortique que dans l'athérosclérose. En duo, les macrophages et les lymphocytes T encouragent le cycle inflammatoire grâce à leur production de cytokines et ainsi induisent une inflammation chronique dans la valve. Parmi les molécules inflammatoires que produisent les macrophages se trouve le TNF- α , responsable de l'inflammation, de la calcification et du remodelage ^{102, 103}.

1.6.3.3 Implication des lymphocytes T

Tout comme les leucocytes, les cellules T sont attirées aux sites endommagés de l'endothélium. Elles s'y attachent avec l'aide des molécules d'adhésion et s'invaginent dans l'espace sous-endothélial et la fibrosa. Les lymphocytes T seront dirigés dans la valve grâce aux chimioattractants sélectifs et l'interferon gamma (IFN- γ). Les cellules T sont présentes dans les zones de calcification ainsi que dans les régions où il y a production de nouveaux vaisseaux (angiogénèse) qui expriment du vascular endothelial growth factor (VEGF) ainsi que les récepteurs de VEGF, ICAM-1 et VCAM-1^{37, 104}. Les lymphocytes T peuvent rencontrer des antigènes tels les LDL-ox. Une réponse antigénique aura lieu. Les lymphocytes T seront activés et produiront des cytokines qui pourront avoir des effets divers sur d'autres types cellulaires. Les médiateurs inflammatoires que secréteront les lymphocytes T sont l'IFN- γ , le TGF- β 1, une cytokine de haute importance dans la mise en place de la calcification, ainsi que l'IL-1 β , une cytokine qui aura pour effet d'activer l'expression de MMP². Finalement, les cellules T participent à la calcification, à la réponse antigénique et inflammatoire, à la production de matrice extracellulaire et enfin au remodelage de la valve^{51, 105}.

1.6.3.4 Les mastocytes

Les mastocytes, retrouvés principalement dans les tissus conjonctifs lâches, peuvent libérer des granules (dégranulation) qui contiennent des médiateurs inflammatoires tels l'histamine et l'héparine. Ce processus est très important dans les réactions allergiques. Cependant, dans un contexte de SA, les mastocytes sont impliqués dans la réparation tissulaire, dans la protection contre les pathogènes, dans le métabolisme lipidique et dans les processus inflammatoires. La dégranulation, qui se produit lorsque les mastocytes sont activés, est induite par des facteurs solubles qui peuvent être produits, entre autres, par les macrophages¹⁰⁶. La dégranulation peut libérer des chymases, des protéases qui jouent un rôle dans le SRA. L'équipe du Dr. Helske a bien démontré que les chymases agissent sur l'angiotensine I (Ang I) afin qu'elle soit scindée en angiotensine II (Ang II)⁵⁵. L'Ang II est connue comme étant un vasoconstricteur important, mais est aussi un puissant médiateur pro-inflammatoire et pro-fibrotique. L'Ang II produite grâce à l'action des mastocytes, se lie à son récepteur exprimé à la surface des fibroblastes. Cette liaison induirait l'expression

de TGF- β 1 qui serait un important acteur dans la formation du tissu conjonctif, dans la synthèse du collagène (fibrose) et dans la calcification ^{51, 107}. En plus d'être créée par les chymases, l'Ang II peut être produite via l'action de l'ECA. O'Brien et coll. ont d'ailleurs démontré que dans la SA, il y a présence d'ECA et que cette enzyme serait transportée jusque dans la valve via les LDL ¹⁰⁸. Il y aurait donc deux systèmes parallèles qui encourageraient, d'une part, la production d'Ang II, d'autre part, le maintien d'un processus inflammatoire chronique ¹⁰⁸.

Les mastocytes peuvent aussi libérer la cathepsine G (catG). Cette enzyme peut transformer l'Ang I en Ang II et elle possède une activité élastolytique ¹⁰⁹. Des études ont démontré la présence de la catG dans les valves de SA, par conséquent, elle pourrait être impliquée dans le remodelage de la valve aortique. Enfin, les mastocytes peuvent engendrer la production de collagénase ¹¹⁰. Également, les monocytes/macrophages produisent de l'IL-1 stimulateur de la production de MMPs ¹¹¹. Pour terminer, les mastocytes sont également en mesure de relâcher du TNF- α qui joue un rôle dans la régulation de l'expression d'IL-1 et dans la dégradation de la matrice par la stimulation des MMPs ¹¹².

1.6.3.5 Les marqueurs inflammatoires

Parmi toutes ces molécules inflammatoires, le TNF- α est une importante cytokine impliquée dans l'inflammation systémique et dans la réponse aiguë à l'inflammation. Il a été découvert en 1975 par Carswell et coll. Il peut être produit et sécrété par les leucocytes, les CE et autres tissus en réponse à un dommage. Sa libération est stimulée par plusieurs médiateurs, tel l'interleukine-1. Il peut agir sur divers organes et systèmes. Par exemple, dans le foie, il stimule la production de CRP, une molécule impliquée dans la réponse inflammatoire. Lorsqu'il est produit par les macrophages, il peut stimuler l'expression de MMPs ce qui lui donne un rôle dans le remodelage de la valve ^{113, 113}. D'autre part, le TNF- α incite les myofibroblastes de valve aortique à adopter un phénotype ostéoblastique ¹¹⁴. Par ailleurs, le TNF- α stimulerait l'activation du facteur de transcription nucléaire ubiquitaire et essentiel à la réponse immunitaire, le NF κ B ¹¹⁵. Pour terminer, il participe à une chaîne réactionnelle qui conduit à la résistance à l'insuline.

La **protéine C-réactive (CRP)** est produite par des cellules hépatocytaires en réponse à des cytokines pro-inflammatoires, telle l'IL-6. Cette molécule est le marqueur inflammatoire le plus étudié chez les patients atteints de maladies coronariennes et est devenu une référence pour toute autre maladie inflammatoire ¹¹⁶. Cette protéine peut se retrouver en faible quantité dans le plasma d'un patient sain à des concentrations ne dépassant pas 3mg/litre. Lorsque ce niveau est franchi, la situation est anormale. La CRP augmentera rapidement jusqu'à atteindre des valeurs de 300mg/litre et ce dans les 24 à 48 heures suivant le début d'une phase aiguë inflammatoire. Cette augmentation fulgurante est alimentée par des stimuli inflammatoires. Lorsque ces stimuli disparaissent, la CRP retombe à des valeurs normales. La première étude démontrant des niveaux plus élevés de CRP chez des patients avec SA a été publiée par Galante et coll., en 2001 ¹¹⁷. Dans une cohorte de 68 patients en attente d'un RVA pour SA sévère, le niveau de CRP était plus élevé que chez les patients sains. D'autres études ont confirmé ces observations allant même jusqu'à documenter que, chez les patients avec une SA, le niveau sérique de CRP ¹¹⁸, ¹¹⁹ diminue six mois après le RVA ¹²⁰. Récemment, Skowasch et coll. ont observé la présence de la CRP dans les tissus de valves aortiques sténosées et ce niveau tissulaire de CRP était en corrélation avec la quantité sanguine de CRP ¹²¹. Il a été suggéré que cette CRP tissulaire aurait des effets sur les CE de la valve aortique en induisant une amplification de l'inflammation locale et du dommage cellulaire ^{122, 123}.

Il a été démontré que la CRP est présente à des valeurs élevées chez les gens avec une SA asymptomatique, cependant, cette augmentation de la CRP n'a pu être corrélée à la sévérité de la maladie ¹¹⁹. Une autre étude a démontré que les niveaux de CRP ne sont pas associés à une vélocité du jet aortique amplifié, à une calcification croissante ou à une AVA diminuée ¹¹⁷. Toutefois, l'étude AORTICA a prouvé que les patients avec un taux plus élevé de CRP avaient une progression plus rapide de la maladie ¹¹⁸. Finalement, en plus d'avoir un effet direct sur le système inflammatoire, la CRP pourrait être impliquée dans le développement de l'athérosclérose. En effet, la CRP induirait l'expression des molécules d'adhésion, VCAM-1, ICAM-1 et E-selectine qui sont importantes dans le recrutement de molécules inflammatoires vers l'endothélium ^{124, 125}.

1.7 Dysfonctions lipidiques et implications dans le développement de la sténose aortique

L'importance des lipides dans le développement de l'athérosclérose est étudiée depuis plus de 50 ans. Il a été démontré que les lipides sont fortement impliqués dans l'initiation et le développement de la SA. Les lipides, particulièrement les LDL, pénètrent dans l'endothélium lorsque des stress hémodynamiques ou des lésions déstabilisent la couche de CE³⁵. Par la suite, les LDL subissent les effets du stress oxydatif et deviennent des LDL-ox. Ces LDL-ox sont à l'origine d'une réponse inflammatoire qui deviendra rapidement chronique¹²⁶. Les macrophages résidants de la valve internalisent ces LDL-ox et deviennent des cellules spumeuses gorgées en cholestérol. Ces cellules spumeuses produisent des cytokines inflammatoires et contribuent à la progression de la maladie. De plus, les LDL-ox jouent un rôle crucial dans le processus de remodelage et de calcification de la valve¹²⁷⁻¹²⁹.

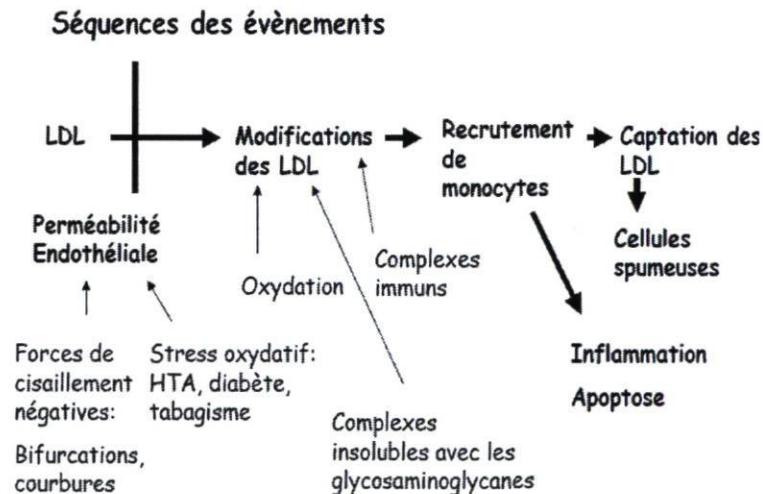


Figure 14. Implication des LDL dans les événements athéromateux. Source : <http://w3med.univ-lille2.fr/pedagogie/contenu/discipl/biochimie/lipoproteines-athero.pdf>

1.7.1 Les lipoprotéines LDL

Les LDL sont un des cinq groupes majeurs de lipoprotéines; ces groupes incluent les chylomicrons, les very low-density lipoprotein (VLDL), les intermediate-density lipoprotein (IDL), les low-density lipoprotein (LDL) et les high-density lipoprotein (HDL).

A)

Lipoprotéine	Densité (g/dl)	Diamètre (nm)	Lipides (%)		
			Cholestérol	Triglycérides	Phospholipides
Chylomicrons	0,95	75-1200	2-7	80-95	3-9
VLDL	0,95-1,006	30-80	5-15	55-80	10-20
IDL	1,006-1,019	25-35	20-40	20-50	15-20
LDL	1,019-1,063	22-28	40-50	5-15	20-25
HDL	1,063-1,210	5-12	15-25	5-10	20-30

B)

Lipoprotéine	Apolipoprotéines
Chylomicrons	apoAI, AII, AIV apoB48, apo CI, CII, CIII, apo E
VLDL	apo B100, apo CI, CII, CIII, apo E
IDL	apo B100, apo CI, CII, CIII, apo E
LDL	apo B100
HDL	apo AI, AII, AIV

Figure 15. A) Contenu lipidique et principales caractéristiques physico-chimiques des différentes lipoprotéines. B) Contenu en apolipoprotéines des lipoprotéines. Source; ¹³⁰

Les molécules de LDL sont des lipoprotéines sanguines qui sont formées par le foie. Elles sont très riches en cholestérol et on considère qu'elles sont les lipoprotéines coupables de la formation des dépôts de cholestérol impliqués dans la formation de la plaque athéromateuse. Le cholestérol associé à cette lipoprotéine est impliqué dans les pathologies cardiovasculaires athérosclérotiques, et pour cette raison il est souvent surnommé « mauvais cholestérol ». Malgré cette mauvaise réputation, le cholestérol est indispensable à l'organisme puisqu'il est un constituant des membranes cellulaires et de différentes

hormones stéroïdiennes (cortisol, aldostérone, œstrogène, et testostérone). Le cholestérol est également un précurseur de nombreuses molécules telles la vitamine D₃ qui intervient dans la calcification des os. La synthèse du cholestérol se fait principalement dans le cytoplasme des cellules du foie et de l'intestin. Il est synthétisé à partir de l'acétyl-CoA de par la voie de la 3-hydroxy-3-méthylglutaryl coenzyme A réductase (HMG-CoA réductase). D'ailleurs, cette voie est bloquée par les médicaments de la famille des statines qui sont efficaces pour réduire les niveaux de LDL-cholestérol (LDL-C). Ce médicament inhibe l'enzyme HMG-CoA reductase dans le foie, qui est la principale enzyme impliquée dans la synthèse du cholestérol.

Malgré tout, le cholestérol est nécessaire et les cellules qui en ont besoin peuvent lier les LDL via l'expression des récepteurs des LDL (LDLr). Chaque particule de LDL native possède une seule molécule d'apolipoprotéine B100 (Apo-B100) en surface qui sert, entre autre, de ligand au LDLr. La taille des particules de LDL varie généralement entre 225 et 275 Å, cependant, puisque les LDL contiennent une quantité variable d'acides gras, ils ont une masse et une distribution changeante.

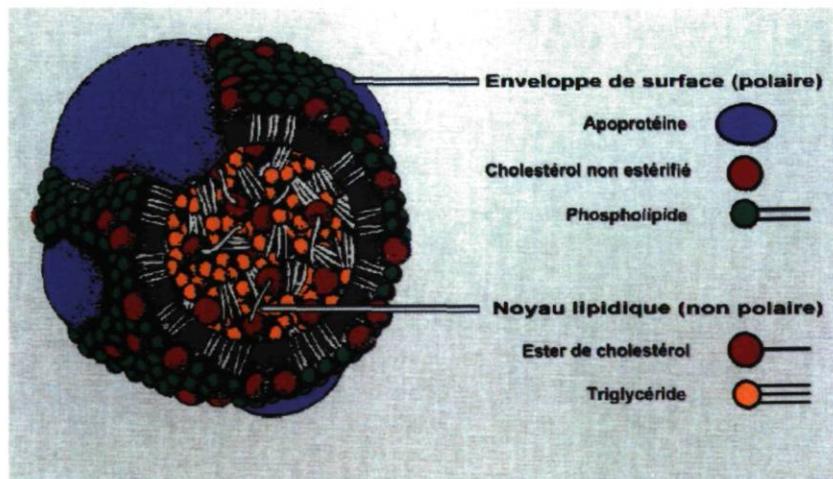


Figure 16. Structure d'une lipoprotéine. Source : Yves Deshaies, Méthodologie. Cours Lipidologie 1 (MDX-64370) et Métabolisme des lipoprotéines et athérosclérose (PHS-65455). 5 septembre 2008.

Les particules de LDL sont présentes dans la valve sclérosée et sténosée et elles baignent dans un milieu oxydant. Les dépôts lipidiques de LDL dans la valve, s'expliqueraient par une interaction des lipides avec les protéoglycanes de la matrice extracellulaire. Les protéoglycanes sont formées par l'association d'une protéine centrale à laquelle sont attachées une ou plusieurs chaînes de glycosaminoglycanes¹³¹. Les lipides sont donc retenus dans la valve par interaction charge-charge avec les protéoglycanes. En effet, l'apolipoprotéine à la surface des lipoprotéines est chargée positivement ce qui permet une liaison avec les chaînes chargées négativement des glycosaminoglycanes des protéoglycanes¹³². Les LDL pourraient être impliqués dans le développement de la SA via leur effet inhibiteur sur l'endothelial nitric oxyde synthase (eNOS)¹³³⁻¹³⁵.

1.7.2 Rôle des particules de LDL petites et denses

Au delà du niveau plasmatique de LDL, des études ont récemment démontrées l'importance de la taille et de la densité des particules de LDL dans les processus athérosclérotiques. Lorsque les particules de LDL sont petites, et denses, elles sont fortement athérogéniques. En plus, d'être moins résistantes au stress oxydatif et d'avoir une affinité diminuée pour les récepteurs LDLr, elles ont une durée de demi-vie plasmatique augmentée¹³⁶. De plus, en raison de leur taille et de leur densité, les particules petites, et denses de LDL ont une capacité accrue à infiltrer les tissus^{136, 137}. Leur formation est due, en grande partie, à l'action de la lipoprotéine lipase, du cholesteryl ester transfert protein (CETP) et de la lipase hépatique sur les VLDL de grande taille d'origine hépatique: les VLDL 1. Les lipases orchestrent l'échange des TG et des esters de cholestérol entre les VLDL et les LDL entraînant ainsi la formation de particules de LDL enrichies en TG¹³⁸. Ce phénotype des particules LDL est régulièrement retrouvé chez les individus obèses viscéraux atteints du syndrome métabolique (SM). Il est important de noter que ces patients ont souvent un taux de LDL qui se situe dans les limites de la normale, néanmoins, ils ont une concentration élevée de particules de LDL petites, et denses. Dans une étude faite par Lamarche et coll., plus du tiers des patients avec une maladie coronarienne avaient un niveau normal de LDL mais une forte proportion de particules LDL petites, et denses¹³⁹. Récemment, il a été documenté que dans les valves explantées de patients avec une SA

sévère, une plus grande proportion de LDL petites, et denses était associée à une augmentation de la quantité de LDL-ox, ainsi qu'à une progression accélérée de la SA¹⁴⁰.

1.7.3 Particules de LDL-ox intra-tissulaire

L'organisme possède des mécanismes de défense contre les effets néfastes des processus redox-oxydants. Le sang contient une panoplie de molécules et d'enzymes antioxydantes. Elles agissent pour prévenir la formation des espèces réactives d'oxygène (reactive oxygen species-ROS), mais aussi pour épurer l'organisme de ceux-ci avant qu'ils ne produisent des dommages. Les antioxydants non-enzymatiques incluent : l'acide ascorbique (vitamine C), la vitamine E, l'acide urique et le glutathione (GSH). Du côté des antioxydants enzymatiques, nous retrouvons la superoxyde dismutase (SOD), la catalase, le système thioredoxine, les glutathiones peroxydases, etc.

Les LDL qui circulent dans le sang sont donc protégés contre les effets néfastes du stress oxydatif. Cependant, lorsque les LDL entrent dans la valve aortique, ils se lient aux protéoglycanes, ce qui augmentera leur temps de rétention. En retour, un temps de rétention prolongé favorisera la formation de LDL-ox.¹⁴¹ Les LDL qui ont traversé la couche endothéliale sont en présence d'éléments possédant des électrons libres et, parmi ceux-ci, se retrouvent les radicaux libres, l'oxyde nitrique ainsi que les ions métalliques de fer et/ou de cuivre. La peroxydation lipidique est une réaction entre les molécules possédant des électrons libres qui arrachent aux lipides des électrons ce qui les endommagent et les modifient¹⁴². Chaque molécule de LDL est formée d'une molécule d'Apo-B100, laquelle s'entrelace à la surface et en périphérie de la particule de LDL, de phospholipides, d'antioxydants et d'acides gras polyinsaturés (polyunsaturated fatty acids-PUFA). L'oxydation des LDL est une étape déterminante dans la mise en place de la SA. Elle se déroule en quatre étapes. Dans la phase d'initiation, les radicaux libres s'attaquent aux lipides, surtout aux phospholipides et aux acides gras polyinsaturés qui sont particulièrement vulnérables. Dans un deuxième temps, il y a propagation aléatoire de ces modifications chimiques aux autres lipides. Ceci entraîne une troisième phase, la dégradation et la libération de fragments lipidiques. Il y a formation de peroxydes lipidiques et d'aldéhydes, lesquels sont cytotoxiques. À ce stade, les particules sont

considérées comme étant faiblement modifiées (minimally modified LDL-mmLDL) ¹⁴³. Les mmLDL possèdent une Apo-B100 intacte, mais ont perdu des PUFA ainsi que des antioxydants. Puisque que les mmLDL ont toujours une molécule d'Apo-B100 qui est intacte, elles sont encore reconnues par les LDLr ¹⁴⁴. Finalement, les aldéhydes formés peuvent alors se lier et modifier la molécule d'Apo-B100 contrariant ainsi l'activité physiologique de la molécule de LDL. Les particules de LDL-ox possèdent une forte charge négative et portent une molécule d'Apo-B100 modifiée, ce qui résulte en une affinité moins grande pour les LDLr. Par contre, cette transformation oxydative donnera naissance à une forte affinité entre les LDL-ox et les récepteurs d'épuration ¹⁴⁵. Il y aura activation des CE qui exprimeront des molécules d'adhésion, telles le MCP-1, VCAM-1 et ICAM-1 ce qui entraînera l'entrée des monocytes circulants dans la couche sous-endothéliale. En retour, ces monocytes différenciés en macrophages exprimeront à leur surface des récepteurs d'épuration, dont CD36, qui permettront l'internalisation des LDL-ox. Les macrophages se transforment alors en cellules spumeuses gorgées de molécules de lipides ¹⁴¹. Débute alors une boucle d'activation négative, car les macrophages et les cellules spumeuses produisent des cytokines pro-inflammatoires qui entraînent le recrutement d'autres monocytes qui serviront à augmenter la réponse inflammatoire. Finalement, le stress oxydatif a le pouvoir d'induire l'activation du NFkB, lequel régule l'expression de plusieurs gènes impliqués dans les processus inflammatoires et athérogènes. Ainsi, NFkB participe à la régulation de TNF- α , IL-6, INF- γ et certaines molécules d'adhésion cellulaire ¹⁴⁶.

Tout ce processus déclenche le développement d'un phénotype cellulaire de type ostéoblastique qui conduira à la production d'une matrice calcifiée. De plus, ces cellules produisent des cytokines inflammatoires qui sont responsables du remodelage de la valve en détruisant les fibres d'élastine et de collagène qui sont importantes dans la structure de la valve. Les deux processus mentionnés ci haut, le remodelage ainsi que la calcification, sont responsables de la perte de mobilité et du durcissement des feuillets de la valve aortique entraînant des dysfonctions hémodynamiques.

1.7.4 Les particules de LDL-ox plasmatiques

Plusieurs études ont permis de démontrer qu'il existe une forte corrélation entre le niveau plasmatique de LDL-ox et la présence de maladies cardiovasculaires^{147, 148}. Malgré la présence de plusieurs molécules et mécanismes antioxydants dans le sang, il y a tout de même présence de molécules lipidiques oxydées. Leur présence dans le plasma pourrait être expliquée en partie par la rupture et le relâchement dans la circulation de petites plaques d'athéromes contenant des lipides oxydés. Les patients avec maladies cardiovasculaires ou encore avec un risque élevé de développer une maladie cardiovasculaire ont des taux plasmatiques de LDL-ox plus élevés¹⁴⁹⁻¹⁵³. Les LDL-ox plasmatiques sont associés à la vulnérabilité de la plaque athéromateuse ainsi qu'avec la quantité de LDL-ox retrouvée dans les plaques coronariennes^{154, 155}. Plus particulièrement, Côté et coll. ont démontré que l'augmentation du taux circulant de LDL-ox est associée au remodelage de la valve aortique¹⁵⁶. Cependant, une question demeure : le LDL-ox plasmatique est-il uniquement un marqueur ou encore un joueur actif de l'athérosclérose? À ce sujet, récemment Coinacini et coll. ont clairement démontré que les LDL-ox plasmatiques seraient des médiateurs de l'inflammation en modulant la réponse des leucocytes circulants¹⁵⁷.

1.7.5 Le «bon cholestérol»: HDL

Les HDL sont une classe de lipoprotéines de haute densité, qui sont responsables, entre autres, du transport du cholestérol des tissus vers le foie afin qu'il soit excrété dans la bile¹⁵⁸. La première étape de synthèse de ces lipoprotéines est effectuée dans le foie et dans le petit intestin qui fabriquent de petites particules pauvres en cholestérol. Ces HDL «naissants» sont, en effet, de très bons accepteurs de cholestérol non estérifié, lesquels proviennent des membranes cellulaires, des muscles squelettiques, du foie et des macrophages¹⁵⁹. Les HDL sont des particules de faible densité et de petite taille (75 à 100 Å). Les HDL sont connus pour leur effet anti-athérogène, et pour cette raison ils sont souvent qualifiés de «bon cholestérol», contrairement aux LDL. Les molécules HDL ont des effets «pléiotropes», ils peuvent agir en tant qu'agents anti-inflammatoires et antioxydants. A cet effet, dans un modèle de souris déficiente en paraoxonase 1 (PON1) et

soumises à un régime élevé en cholestérol, la susceptibilité à développer de l'athérosclérose est augmentée ¹⁶⁰.

Les particules de HDL sont formées, entre autres d'une apolipoprotéine A-1 (ApoA-1) qui joue un rôle important dans le transport inverse du cholestérol. En plus de ce rôle, l'ApoA-1 est responsable de l'effet anti-inflammatoire des HDL. Les HDL diminuent la production de TNF- α et d'IL-1 β par les monocytes activés, et ainsi permettent de contrer le changement phénotypique des cellules vasculaires en cellules ostéoblastiques ^{161, 162}. De plus, les HDL inhibent l'expression de molécules d'adhésion à la surface des CE qui sont induites par la présence de TNF- α et IL-1 ¹⁶³. Il a été démontré que les HDL réduisent l'expression des molécules d'adhésion induite par le CRP ¹⁶⁴. Pour conclure, il a été démontré que chez des patients atteints de maladies cardiovasculaires, il y a la plupart du temps une corrélation inverse entre les HDL et les cytokines inflammatoires mesurées ^{165, 166}.

1.8 Thérapies médicales potentielles

Les nouvelles découvertes des mécanismes qui génèrent la SA ouvrent l'horizon sur des thérapies médicales qui pourraient potentiellement diminuer ou arrêter le développement de la SA. L'hypercholestérolémie est mise en cause autant dans l'athérosclérose que dans la SA ^{167, 168}. De ce fait, il est supposé qu'une médication visant à traiter l'hypercholestérolémie chez les patients avec SA pourrait ralentir la progression de la SA. Plus d'une étude a prouvé que les statines réduisent la mortalité chez les patients athéromateux via une réduction sérique des LDL ¹⁶⁹. Le groupe d'étude du Dr. Nalini Rajamannan a démontré que l'utilisation des statines peut inhiber la formation des cellules spumeuses et l'activation de Runx2 (Cbfa 1) ¹⁷⁰, ainsi qu'augmenter l'expression endothéliale de la nitric oxide synthase ¹⁷¹ et enfin atténuer l'activation de Lrp5 ¹⁷².

L'implication des lipides dans le développement de la SA a été mise en évidence dans des modèles animaux hypercholestérolémiques. Drolet et coll. ont pu produire une SA dans un modèle de lapin soumis à une diète riche en cholestérol et en vitamine D₂ ¹⁷³. Dans un modèle similaire, dans lequel l'atorvastatine était administrée, il a été démontré que le

traitement hypolipémiant avait pour effet de diminuer la la prolifération cellulaire dans la valve aortique ¹⁷². Des études cliniques rétrospectives ont montré une association entre la prise de statine et la progression plus lente de la SA ¹⁷⁴⁻¹⁷⁹. Par contre, il y a peu d'association entre le niveau sérique de cholestérol et la progression de la SA. Les statines ont, par contre, des effets pléiotropes qui incluent : l'amélioration de la fonction endothéliale, une action anti-thrombotique, des effets anti-oxydants et anti-inflammatoires ¹⁸⁰. La Scottish Aortic Stenosis and Lipid Lowering Trial, Impact on Regression (SALTIRE) a été la première étude prospective randomisée qui visait à analyser l'effet d'un traitement à une dose de 80mg/jour d'atorvastatin sur la progression de la SA ¹⁸¹. Dans cette étude, les statines n'étaient pas associées à une diminution significative de la progression de la SA. La première étude à montrer des effets positifs des statines sur la SA était la Rosuvastatin Affecting Aortic Valve Endothelium (RAAVE). Le but de cette étude non-randomisée était d'examiner l'effet d'une statine, la rosuvastatine, sur la progression hémodynamique de la SA chez des sujets hypercholestérolémiques. Cette étude a démontré que le traitement avec la rosuvastatine permettait de ralentir la progression de la SA chez des sujets dyslipidémiques. Le traitement sous statine a également permis d'abaisser les marqueurs inflammatoires (high sensitivity CRP- hsCRP, IL-6 et sCD40L). Cette étude démontre donc que chez les patients hypercholestérolémiques, le traitement à l'aide d'une statine pourrait ralentir la progression hémodynamique de la SA. Dans l'étude SEAS conduite sur 1873 patients asymptomatiques atteints de SA légère à modérée, l'administration de 40mg de simvastatin en combinaison à 10mg d'ezetimibe n'a pas permis de réduire la progression de la SA.

En 2002, le groupe d'étude du Dr. Kevin O'Brien a démontré la présence d'ECA et de son produit enzymatique l'Ang II dans les lésions de la SA ¹⁰⁸. Cette découverte apporta donc une nouvelle perspective thérapeutique. De plus, dans la SA une surcharge de pression sur le VG entraîne une hypertrophie et ainsi l'apoptose et la fibrose des cellules du myocarde. Puisque l'Ang II est impliquée dans la vasoconstriction un médicament qui pourrait diminuer cet effet ainsi que la pression sanguine pourrait donc indirectement réduire cette surcharge ressentie sur la VG. Ainsi, on pourrait envisager de cibler le SRA dans le traitement de la SA. Le traitement consiste à employer des inhibiteurs de l'enzyme de

conversion (IECA) ou des antagonistes du récepteur de type 1 de l'angiotensin II (ARA). On a longtemps cru que l'utilisation des IECA dans un contexte de SA était contre-indiqué. On pensait que les IECA induiraient une vasodilatation périphérique qui, à son tour, pourrait affecter l'hémodynamie. Par contre, des études récentes, chez les patients avec SA, ont démontré un profil de sécurité adéquat des IECA et ARA. En revanche, seulement deux études rétrospectives ont investigué le rôle des IECA sur la progression clinique de la SA. Dans une étude, O'Brien et coll. ont démontré, dans une cohorte de 123 patients, que le traitement avec les IECA engendrait une baisse de 71% de la progression de la calcification de la valve aortique analysée par tomographie à faisceau électronique (electron-beam computed-tomography-CT-scan)¹⁷⁸. Dans une deuxième étude menée chez 211 patients, il a cependant été démontré que l'utilisation des IECA ne ralentissait pas la progression de la SA¹⁷⁹.

L'utilisation des ARA pourrait être une solution intéressante dans le traitement de la SA. À ce jour, aucune étude n'a été faite sur des patients atteints de SA. Cependant, en 2007, Arishiro et coll. ont démontré que l'utilisation d'un traitement avec des ARA dans un modèle de lapin hypercholestérolémique pouvait inhiber la dysfonction endothéliale ainsi que les changements athérogènes survenant dans la valve aortique¹⁸². De plus, dans un article sous presse, nous avons documenté, chez les patients traités avec des ARA, une diminution du poids et du remodelage des valves aortiques explantées chez des patients avec SA sévère. Dans cette étude prospective effectuée sur 208 patients, le traitement aux IECA n'avait pas d'effet sur le poids et le remodelage de la valve, tandis que, les ARA étaient associés à une réduction significative de ces deux variables. Néanmoins, d'autres études devront être menées afin de déterminer si les ARA pourraient ralentir, voir bloquer, la progression de la SA.

1.9 Effets des désordres métaboliques sur la SA

Le Dr. Després et son équipe ont démontré que le SM est un facteur de risque important dans le développement de la maladie coronarienne. Plusieurs facteurs de risques, incluant le diabète, l'hypertension et le SM, sont impliqués dans développement de la SA. Malgré la controverse qui existe entre différentes associations entourant les critères cliniques et les causes du SM, la définition de ce syndrome inclue : 1) la présence d'obésité

viscérale, 2) l'insulino résistance, 3) l'hypertension artérielle (HTA) et 4) une dyslipidémie athérogène. Dans une étude publiée par Briand et coll., il a été établi que le SM est un fort prédicteur indépendant de la progression de la SA et d'apparition d'évènements cliniques ¹⁸³. Dans une deuxième étude, Briand et coll. ont démontré que les patients atteints du SM ont deux fois plus de chance de développer une dysfonction de leur bioprothèse aortique ¹⁸⁴.

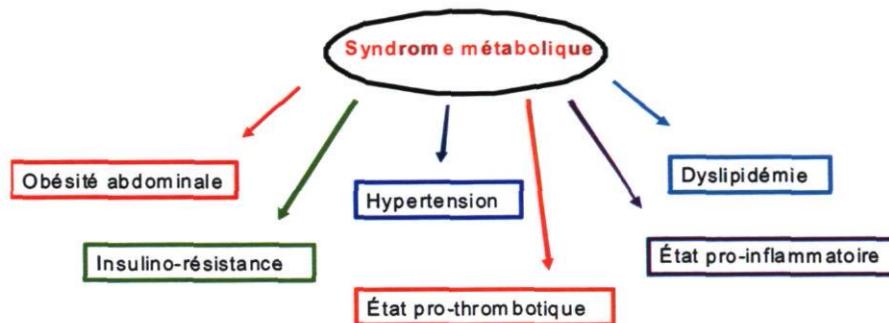


Figure 17. Caractéristiques métaboliques qui font partie de la définition du syndrome métabolique.

L'obésité viscérale jouerait un rôle prépondérant dans le développement des perturbations métaboliques ¹⁸⁵. En 1988, la description du syndrome X par Reaven, présentement nommé le SM, a contribué à mettre en évidence l'association entre la résistance à l'insuline et une panoplie de perturbations métaboliques comme l'hypertriglycéridémie et les faibles taux de HDL ¹⁸⁶. À cette époque, l'obésité n'était pas considérée comme une composante du syndrome X. Cependant, maintenant que l'importance de la distribution du tissu adipeux est mieux comprise, plusieurs investigateurs ont associés les perturbations métaboliques du syndrome X à la graisse viscérale ¹⁸⁷. L'obésité est une condition hétérogène où la distribution du tissu adipeux est d'une importance cruciale dans la prédiction des dysfonctions métaboliques ¹⁸⁸. Le tissu adipeux, entreposeur d'énergie, est considéré comme un organe endocrinien qui a des interactions cruciales avec plusieurs organes et tissus tels, le cerveau, le foie, le cœur et les vaisseaux sanguins ¹⁸⁹.

La graisse viscérale, distribuée selon la forme d'une pomme (androïde) chez l'homme et d'une poire (gynoïde) chez la femme, produit des hormones et des cytokines qui influencent et perturbent le métabolisme des lipides et glucides. L'obésité abdominale constitue un élément central dans la description du SM principalement en raison de son activité endocrinienne ¹⁹⁰. En effet, la sécrétion de cytokines inflammatoires (TNF- α et IL-6), d'adiponectine, d'acides gras libres, du facteur pro-thrombotique appelé inhibiteur de l'activateur du plasminogène-1 (plasminogen activator inhibitor-1- PAI-1) et de plusieurs autres, font le pont entre l'obésité, le diabète de type 2, l'hypertension et les maladies cardiovasculaires ¹⁹¹.

1.9.1 Obésité viscérale et l'hypertension

L'HTA est également une composante majeure du SM. La pression exercée par le sang sur les artères et vaisseaux demande un travail plus grand au cœur. Le VG doit se contracter davantage pour vaincre la résistance induite par la tension artérielle élevée et peut ainsi engendrer une hypertrophie de ce dernier. L'hypertension est un facteur de risque majeur des maladies cardiovasculaires telle la SA. Plusieurs études ont prouvé que l'HTA, la résistance à l'insuline et l'obésité abdominale sont étroitement reliés ^{192, 193}. En effet, on estime que 65% à 78% des cas d'HTA sont attribuables à l'obésité. L'hypertension est six fois plus fréquente chez les individus obèses en comparaison à des hommes et femmes de poids normal ^{194, 195}.

1.9.1.1 Le système rénine-angiotensine

Depuis les vingt dernières années le SRA a fait l'objet de nombreuses études, tant cliniques que fondamentales. Impliqué dans plusieurs systèmes de régulations, il joue un rôle majeur dans le contrôle de la pression artérielle, l'équilibre hydrosodé et l'homéostasie du potassium. L'activation chronique du SRA est à l'origine de différentes pathologies cardiovasculaires. Des essais cliniques ont démontré que le blocage du SRA diminue la morbidité et la mortalité liée à l'HTA, l'infarctus du myocarde, et l'insuffisance cardiaque ¹⁹⁶. L'activation du SRA dans l'hypertension est bien connue et suspectée d'avoir un rôle sur la résistance à l'insuline. Il a été démontré que les cellules adipeuses tout comme le foie peuvent produire de l'angiotensinogène (AGT), un composant majeur du SRA. Cette

découverte a contribué à intensifier les recherches qui tentent à comprendre le lien entre l'hypertension et l'obésité. Dans les faits, la rénine produite par les reins permet la transformation de l'AGT en Ang I, laquelle sous l'action de l'ECA est transformée en Ang II, un puissant vasoconstricteur. Les cellules adipeuses qui produisent de l'AGT peuvent, de surcroît, exprimer le récepteur de type I de l'angiotensin II. Il est important de noter que l'Ang II prévient la différenciation des préadipocytes en adipocytes matures. Par conséquent, l'activation du SRA contribue à la formation d'adipocytes de grande taille et dysfonctionnels. Des évidences croissantes indiquent que les adipocytes de grande taille produisent un niveau élevé de leptin, de ROS, et de molécules pro-inflammatoires¹⁹⁷. De plus, ils produisent une plus faible quantité d'adiponectine, une hormone reconnue pour ses effets anti-inflammatoire et anti-athérosclérotiques. Le tissu adipeux viscéral est aussi infiltré par des macrophages ce qui entretient un processus inflammatoire chronique. Les acides gras libres non-estérifiés, qui sont libérés par les adipocytes de grande taille, encouragent la production de TNF- α par les macrophages qui à leurs tours induisent la production de l'IL-6 par les cellules adipeuses¹⁹⁸.

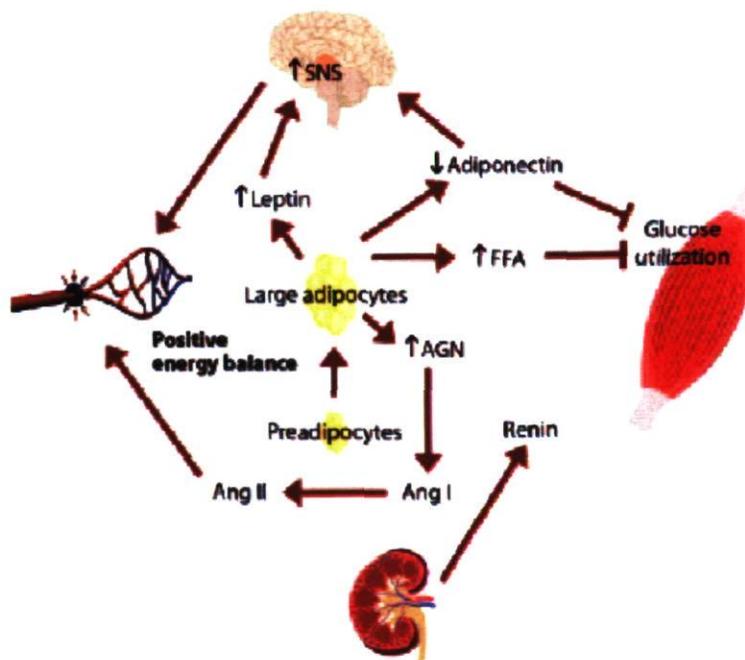


Figure 18. Relation physiopathologique entre l'obésité et l'hypertension. Source : Mathieu P et coll.¹⁹⁹

De façon intéressante, l'équipe du Dr. Brands a démontré que la réponse hypertensive à un stress psychosocial chronique est atténuée dans un modèle de souris déficientes pour l'IL-6²⁰⁰. Tout comme ce dernier, il existe plusieurs autres modèles animaux qui permettent de mieux comprendre les acteurs impliqués dans le développement de l'hypertension. Par exemple, Mazzolai et coll. ont comparé un modèle de souris déficientes pour l'ApoE avec un rein et un clip, lequel induit une hypertension avec un niveau sanguin normal d'Ang II, à un modèle avec deux reins et un clip qui induit une hypertension avec activation du SRA²⁰¹. Dans ce modèle, les souris à 2 reins et 1 clip avaient un niveau plus élevé d'Ang II et développaient plus facilement des plaques athérosclérotiques inflammatoires. Ce modèle permet d'émettre l'hypothèse que le développement de l'hypertension associée avec l'activation du SRA pourrait être lié à l'apparition de plaques athéromateuses instables. De plus, l'infusion d'Ang II chez des rats engendre une augmentation significative du niveau de cytokines Th1, démontrant ainsi que l'Ang II est bel et bien un médiateur inflammatoire²⁰². Toutes ces études mécanistiques peuvent expliquer, en partie, les liens qui unissent l'inflammation, l'hypertension, l'obésité et les événements cardiovasculaires.

Parmi les autres mécanismes, l'activation du système nerveux sympathique (SNS) est reconnue comme un processus initiateur de l'HTA et qui assure aussi la perpétuation de l'état hypertensif. L'augmentation de l'activation sympathique des vaisseaux sanguins conduit à une vasoconstriction périphérique et à une augmentation des flux sympathiques aux reins. En retour, les reins produisent de la rénine et réabsorbe le sodium, ce qui a pour effet d'entretenir un état d'hypertension²⁰³. Il faut à ce stade souligner que certains médiateurs métaboliques ont la propriété de stimuler le SN. À cet effet, la leptine est un stimulateur du SNS, alors que l'adiponectine est un inhibiteur. Aussi, il est documenté que l'insulinorésistance est associé à une stimulation du SNS.

Chapitre 2

2.1 Pression artérielle

La pression artérielle (PA) est la pression qu'exerce le sang sur les parois des vaisseaux du système circulatoire. Chez l'adulte normal, la pression artérielle devrait se situer autour de 120mm Hg lors de la systole (contraction ventriculaire) et de 80mm Hg lors de la diastole (relaxation ventriculaire). La PA est dépendant du débit cardiaque (DC) et de la résistance périphérique totale des vaisseaux (RP) selon l'équation suivante : $PA = DC \times RP$ ²⁰⁴.

2.1.1 Régulation de la PA

Divers mécanismes sont impliqués dans la régulation et dans le maintien de la PA. Certains ont une action rapide et efficace sur une courte période de temps, comme les mécanismes nerveux et hormonaux, alors que d'autres, associés à la fonction rénale et au contrôle du volume sanguin, agissent à long terme²⁰⁴. Ils agissent de concert via des phénomènes de rétro-inhibition sur le débit cardiaque (DC), la RP et le volume sanguin (VS).

2.1.1.1 Le système nerveux

Le système nerveux assure, par le biais du centre cardiovasculaire du bulbe rachidien, le contrôle de la fréquence cardiaque (FC). Cette région de l'encéphale reçoit des influx nerveux provenant de substances et récepteurs sensoriels : les barorécepteurs et chimiorécepteurs. Les nerfs sympathiques et parasympathiques sont régis par ce centre cardiovasculaire²⁰⁴. Les barorécepteurs détectent les changements de pression sanguine dans les principales artères et les transmettent au centre cardiovasculaire. Lorsque la PA s'accroît, les barorécepteurs augmentent l'émission d'influx vers le centre cardiovasculaire ce qui stimule le système parasympathique et inhibe l'effet sympathique de vasoconstriction. Il y a diminution de la FC et de la force de contraction du cœur, ce qui diminuera le débit cardiaque. Donc à la suite de cette chaîne réactionnelle, il y aura vasodilatation et diminution de la résistance périphérique. À l'inverse une diminution de la

PA activera les barorécepteurs qui stimuleront une activité sympathique du système nerveux. La stimulation sympathique entraîne une augmentation de la FC et le DC et une action indirecte via la stimulation de la sécrétion d'adrénaline et de noradrénaline par la glande médullosurrénale dans le sang.

Les chimiorécepteurs perçoivent les modifications dans la composition chimique du sang : O₂ (oxygène), CO₂ (gaz carbonique) et ions H⁺ (hydrogène). Ils sont retrouvés tout près des barorécepteurs du sinus carotidien et de l'arc aortique. Une baisse en O₂ (hypoxie), une augmentation en H⁺ (acidose), ou bien un excès en CO₂ (hypercapnie) sanguin stimulent les chimiorécepteurs qui envoient des influx au centre cardiovasculaire. Celui-ci répond en favorisant l'action du système sympathique.

2.1.1.2 Les hormones

Plusieurs hormones sont impliquées dans la régulation de la PA. Certaines permettront des altérations du DC et d'autres agiront sur la RP ou le VS.

1-Adrénaline et noradrénaline : Ces hormones produites dans la médullosurrénale amplifient le DC en augmentant la fréquence et la force de contraction du cœur. Elles peuvent provoquer la vasoconstriction des artérioles, des veines de la peau et des viscères abdominaux. Inversement, elles activent la vasodilatation artérioles du muscle cardiaque et des muscles squelettiques.

2-Hormone antidiurétique (ADH) ou vasopressine: Cette hormone est produite par l'hypothalamus et libérée par la neuro-hypophyse qui cause la vasoconstriction. L'augmentation de l'osmolarité plasmatique, la diminution de la pression sanguine et une diminution du VS sont tous des phénomènes stimulant la libération de cette hormone. Elle permet de retenir l'eau dans l'organisme (anti-diurétique) et d'augmenter la pression sanguine. De plus, elle peut agir sur les reins, les glandes sudoripares et les muscles lisses des vaisseaux sanguins. Dans les reins, elle réduit la production d'urine en retenant l'eau. Elle diminue l'activité sécrétoire des glandes sudoripares ce qui réduit la perte d'eau par transpiration cutanée. Pour terminer, l'ADH engendre la contraction des muscles lisses des parois artériolaires.

3- Peptide natriurétique auriculaire (ANP) : Son nom auriculaire lui vient du fait qu'il est libéré par les myocytes contenus dans les oreillettes du cœur. Globalement les effets endocriniens de l'ANP renforcent les actions cardiovasculaires vasodilatatrices et rénales natriurétiques en s'opposant à la rétention hydrosodée induite par le SRA et la vasopressine. Le CNP (peptide natriurétique type C), un autre peptide de cette famille hormonale, provoque des effets similaires que l'ANP mais est exprimé par le système nerveux central, l'endothélium, les macrophages et les fibroblastes. Finalement, ces deux peptides peuvent induire une inhibition de la synthèse de l'aldostérone et de la sécrétion de rénine et jouent donc, un rôle important dans la régulation de la PA et du VS ²⁰⁵.

2.1.1.3 Le SRA

Le SRA est un système hormonal fait d'une cascade de réactions endocriniennes et enzymatiques. Il est principalement retrouvé au niveau du rein cependant, divers études ont démontré sa présence tissulaire. Il apparaît comme un système circulant avec trois composants : la rénine sécrétée par le rein, l'AGT par le foie et l'ECA par le poumon. Ce système permet la synthèse de l'Ang II, élément actif du système dont les effets sont médiés principalement par les récepteurs AT₁. Lorsque le VS ou le DS rénal diminue, les cellules juxtaglomérulaires situées dans les parois de l'artériole afférente du rein sécrètent une protéase, la rénine. D'autre part, des influx en provenance des nerfs sympathiques, situés à proximité de ces cellules, peuvent aussi provoquer la sécrétion de rénine ²⁰⁴. La rénine sécrétée persiste seulement 30 minutes dans la circulation sanguine. Cependant, ce court laps de temps lui permet de cliver l'AGT en Ang I. À son tour, l'Ang I sera clivée par l'ECA pour former l'Ang II. L'Ang II est un puissant vasoconstricteur des artérioles, ce qui a pour effet d'accroître la RP. Par ailleurs, l'Ang II stimule la sécrétion d'aldostérone par le cortex surrénal, une hormone qui, au même titre que l'Ang II, réduit l'excrétion d'eau et de sodium par le rein. Ceci a pour effet d'augmenter le VS, le débit et ultimement la pression artérielle. L'Ang II stimule aussi la libération de l'ADH et ainsi stimule la réabsorption rénale d'eau ²⁰⁶. L'Ang II agit sur deux récepteurs transmembranaires, AT₁ et AT₂. Le récepteur AT₁ est retrouvé principalement dans les CML, le cœur, les reins, les surrénales, le foie et le cerveau. Ces effets passent par la vasoconstriction, la rétention hydrosodée ainsi que par le relâchement d'hormones telles, l'aldostérone, la vasopressine et l'oxytocine. En

plus, il est responsable de l'atténuation du réflexe des barocepteurs, de la stimulation de la soif, de la prolifération cellulaire et enfin de la natriurèse²⁰⁷. Pour sa part, l'AT₂ est présent dans les tissus fœtaux. Chez l'adulte, il est retrouvé en faible quantité dans le cœur, l'endothélium des vaisseaux, le rein, les tissus de la surrénale, le pancréas et l'utérus. Lorsque l'Ang II se lie à ce récepteur, il y a désactivation des effets médiés par le récepteur AT₁. Il y a donc vasodilatation. En outre, ce récepteur est activateur de l'apoptose et bloque la prolifération et différenciation cellulaire²⁰⁸.

2.2 L'hypertension artérielle

L'HTA se définit par des valeurs de pressions artérielles supérieures à 140/90 mm Hg. Plus d'une étude a prouvé qu'à des valeurs égales ou supérieures, les risques de développer des maladies cardiovasculaires deviennent très élevés. L'HTA est classifiée comme étant «essentielle» lorsqu'elle est de nature idiopathique ou «secondaire» lorsqu'elle est liée à une autre pathologie. Dans environ 90% des cas, l'HTA est de type idiopathique mais elle peut toutefois être expliquée par certains facteurs de risques. Les principaux facteurs prédisposants pour développer l'HTA sont l'âge et le sexe. Il y a aussi des facteurs de risques reliés au mode de vie dont l'obésité, la consommation d'alcool, le tabagisme, la consommation en sel, le stress et le manque d'exercice. Finalement, certains facteurs comme les maladies rénales et les dysfonctions endocriniennes et vasculaires peuvent être responsables du développement de l'HTA dite secondaire²⁰⁹. Il est important de noter que ces risques sont multiplicatifs plutôt qu'additifs.

2.2.1 Prévalence mondiale de l'hypertension et liens avec les maladies cardiovasculaires

En 1995, il a été publié que 24%, soit 43 millions d'Américains, étaient atteints d'HTA (NHANES III-1995)²¹⁰. En 1997, au Canada, 22% de la population souffrait d'HTA (CHHS-1997)²¹¹. De plus, en 2000, la société québécoise d'HTA estime à environ 5 millions de Canadiens souffrant d'HTA et qu'au niveau mondial en 2025, au moins 1,5 milliards d'individus seront touchés par ce tueur silencieux (Société québécoise d'hypertension artérielle). L'HTA est un facteur de risque modifiable dans le développement d'évènements et pathologies cardiovasculaires, qui représentent la cause majeure de décès au Canada (38% des décès). Ainsi, lorsque le traitement de l'HTA est

adéquat, il permet de réduire les risques d'évènements cardiovasculaires tels les infarctus du myocarde de 15%, les accidents cardiovasculaires de 40%, et l'insuffisance cardiaque de 50% ^{212, 213}. Malheureusement, cette condition est souvent appelée le « tueur silencieux », car elle est généralement asymptomatique, mais peut engendrer beaucoup de dommages aux organes cibles, causant ainsi un fort taux de décès. Dans le cas de la SA, il a été démontré que l'hypertension cause une augmentation du stress mécanique subi par les feuillets de la valve aortique. En réaction à ce stress mécanique que ressentent les CE, il se développe une inflammation chronique comme démontré sur des feuillets aortiques in vitro.

2.3 La préhypertension

Les guides de pratique internationaux ²¹⁴⁻²¹⁶ et américains ^{217, 218} ont catégorisé la PA afin d'aider les cliniciens à établir pour une valeur donnée de PA les risques vasculaires associés et ainsi déterminer la stratégie thérapeutique à adopter. À travers les années, le barème de valeurs a changé et les résultats de recherche se sont accumulés. En 2003, le septième Joint National Committee on the Prevention, Detection, Evaluation and Treatment on High Blood Pressure (JNC VII) a instauré une nouvelle catégorie de PA, la préhypertension (PréHT) ²¹⁹, pour décrire les patients avec une PA systolique (PAS) entre 120 et 139 mm Hg et/ou une PA diastolique (RAD) entre 80 et 89 mm Hg. Le diagnostic doit reposer sur deux mesures ou plus de pression, évaluée en position assise sur une ou plusieurs visites. La préHT remplace d'anciennes catégories autrefois appelées pression sous-optimale (120 à 129/ 80 à 84 mm Hg) et normale-haute (130 à 139/ 85 à 89 mm Hg). Cette nouvelle préHT a, depuis, alimenté plusieurs débats et fait couler beaucoup d'encre. D'ailleurs, aucune autre société internationale formulant les guides de pratique n'ont adopté le terme préHT dans leur recommandation ²²⁰⁻²²³.

Tableau 2 : Classification du niveau de PA dans différents guides de pratique

PAS(mm Hg)	<120	120-129 ou	130-139 ou	140-159 ou	160-179 ou	>ou=180	Réf.
PAD(mm Hg)	<80	80-84	85-89	90-99	100-109	>ou=110	
JNC VII	Normal	préHT		HTA 1	HTA 2		19
JNC VI	Optimal	Normal	Normal	HTA 1	HTA 2	HTA 3	18
ESC-ESH	Optimal	Normal	Normal	Faible HTA	Modérée HTA	Sévère HTA	14
WHO-ISH	Optimal	Normal	Normal	Faible HTA	Modérée HTA	Sévère HTA	9
BHS 4	Optimal	Normal	Normal	Faible HTA	Modérée HTA	Sévère HTA	17
JSH 2004	Optimal	Normal	Normal	Faible HTA	Modérée HTA	Sévère HTA	16

BHS : British Hypertension Society; ESC : European Society of Cardiology; ESH : European Society of Hypertension; HTA : Hypertension; ISH : International Society of Hypertension, JNC : Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure; JSH : Japanese Society of Hypertension. Source : ²²⁴

2.3.1 La prévalence de la préhypertension

La prévalence de la préHT est estimée à 31% dans la population des États-Unis, se situant à 40% chez les hommes et 23% chez les femmes (NHANES-1999-2000) ^{225, 226}. Donc, aux États-Unis, 41,9 millions d'hommes et 27,8 millions de femmes souffrent de préHT. En comparaison, 12,8 millions d'hommes et 12,2 millions de femmes sont des hypertendus de type 1 et 4,1 millions d'hommes et 6,9 millions de femmes sont atteints de HTA de type 2 ²²⁷. La prévalence de la préHT diminue avec l'âge en raison de l'augmentation de l'hypertension dans les groupes d'âges avancés. D'ailleurs, il a été établi que 19% des patients qui sont préHT et deviendront hypertendus en l'espace de quatre ans

²²⁸

2.3.2 Les facteurs de risques associés à la préhypertension

Les facteurs de risques importants dans le développement de la préHT sont ceux retrouvés dans le cas de plusieurs maladies cardiovasculaires. Le tabagisme, le diabète, l'obésité et la dyslipidémie sont des facteurs de risques retrouvés chez les patients préHT²²⁹⁻²³⁵. L'obésité est fortement corrélée à la préHT et est présente chez le tiers des individus avec cette condition²³⁶. En 1939, Robinson et Brucer ont défini des pressions artérielles de 120-139/80-89 mm Hg comme étant la préHT. Ils ont observé que ces individus avec préHT avaient le double de risque de mortalité avec des pressions dépassant 120/80 mm Hg. Comparativement aux normotendus (NT), les préHT sont plus souvent des patients ayant un surplus de poids ou sont obèses. Ils ont des facteurs de risques cardiovasculaires plus nombreux. Ils progressent facilement vers un état hypertendu et expérimentent des évènements cardiovasculaires cliniques. Selon une étude menée par Greenlund et coll., la vaste majorité des patients préHT (88%) ont au moins un facteur de risque cardiovasculaire²³⁷. Selon eux, approximativement 35% des patients avec préHT ont des taux sériques de cholestérol de plus de 2,26 mmol/L et environ 50% ont des niveaux excédant 2,71mmol/L. Dans cette même étude chez les préHT, la prévalence de diabétiques et de fumeurs étaient de 4 et 27% respectivement²³⁸.

Dans l'étude NHANES III, King et coll. ont démontré une relation positive entre le niveau circulant de CRP et la pression artérielle²³⁹. Dans l'étude ATTICA, Chrysohoou et coll. ont observé que les préHT avaient une élévation significative de l'amyloïde-a, de l'homocystéine, du CRP sérique, du TNF- α , et des globules blancs, indice témoignant du profil inflammatoire²⁴⁰. Une autre étude a démontré que l'élévation de la pression artérielle est associée à un niveau de LDL-ox sanguin augmenté, suggérant que le stress oxydatif pourrait contribuer à l'athérogénèse chez les préHT²⁴¹. D'ailleurs, il a été démontré la préHT est associée à l'athérosclérose, incluant une augmentation de l'athérome dans les vaisseaux coronariens et de la carotide^{242, 243}. Ces études prouvent clairement que la préHT est responsable d'états pathogènes qui peuvent conduire à des complications graves.

2.3.3 Traitement de la préHT

Même s'il a été établi que la préHT pouvait être traitée médicalement, les impacts à long terme de la médication n'ont pas été élucidés. La prise en charge de la plupart des patients se fait par des méthodes non-pharmaceutiques.

2.3.3.1 Approche non-pharmacologique

Le JNC VII recommande cinq traitements non-pharmacologiques pour contrer la préHT. Tous ces traitements ont été testés par des études cliniques et ont démontré une réduction de la PA prévenant le développement de l'hypertension.

1-Approche alimentaire pour arrêter l'hypertension (Dietary Approches to Stop Hypertension- DASH) : Cette diète particulière était faite pour étudier l'effet de certains micronutriments et macronutriments qui sont impliqués dans le contrôle de la PA. Ce régime est riche en potassium (fruits et légumes) et en calcium (produits laitiers), réduit en gras saturés et totaux, et contient une proportion limitée de viandes et de sucreries²⁴⁴. Dans cette étude randomisée testée sur 459 patients préHT et hypertendus, la PAS a été réduite de 5,5mm Hg et la PAD de 3 mm Hg. Chez les préHT la PAS a été diminuée de 3,5 mm Hg et la PAD de 2,1 mm Hg.^{245, 246}

2-Perte de poids et diminution du tour de taille: La perte de poids est associée à une diminution de la PA. Dans une méta-analyse menée avec plus de 25 études différentes, une perte de 1kg était reliée à une diminution de 1mm Hg de PAS et PAD²⁴⁷. Dans une étude conduite par l'équipe du Dr. Sharma, 17 femmes ont suivi un programme de réduction du poids sur 13 semaines. La réduction plasmatique de l'AGT était corrélée à une diminution significative du tour de taille. De plus, une diminution du tour de taille et du SRA était accompagnée d'une baisse de 7mm HG de la pression systolique²⁴⁸.

3-Réduction de la prise en sodium : Des études épidémiologiques ont montré des corrélations directes et consistantes entre le sodium et la PA. Une réduction dans la prise en sodium conduit à une réduction de la PA.

4-Exercice physique : Des centaines d'études démontrent les bénéfices de l'exercice physique. Dans le contexte de la PA, les mêmes effets positifs ont été prouvés. L'activité physique peut diminuer la PA indépendamment des effets sur le poids du corps. Le résultat de méta-analyse a montré que l'activité physique peut diminuer la PAS et PAD

de 3 à 4 mm Hg²⁴⁹. Cette diminution pourrait être applicable aux patients préHT soumis à une activité physique modérément intensive.

5- Diminution de la consommation en alcool : À ce jour, certaines études observationnelles ont prouvé qu'il y a association entre l'alcool et la PA mais les résultats de quelques études cliniques sont inconsistants à ce sujet. Cependant, une méta-analyse et d'autres petites études ont établi qu'indépendamment d'autres facteurs, une diminution de la consommation en alcool peut diminuer la PAS²⁵⁰.

À la lumière des résultats présentés pour chaque recommandation, une combinaison entre celles-ci pourrait conduire à une réduction significative et tangible de la PA des patients préHT.

2.3.3.2 Approche pharmacologique

Le JNC VII recommande une utilisation des traitements médicaux seulement si l'approche par le changement des habitudes de vie ne fonctionne pas. Dans une étude nommée TROPHY, l'utilisation de Candesartan, un ARA, sur une population de patients préHT, a produit une diminution absolue de 26,8% et relative de 66,3% de l'apparition de nouveaux cas d'hypertension sur un suivi de deux ans. Dans le futur, plusieurs études cliniques et randomisées seront nécessaires afin d'étudier l'effet d'une thérapie anti-hypertensive chez les sujets préHT.

Chapitre 3

3.1 Objectif

L'objectif de la présente étude était de mieux caractériser les associations entre le stress oxydatif, le SRA et l'inflammation valvulaire dans un groupe de patients normotendus et préhypertendus atteints d'une sténose aortique sévère.

3.2 Hypothèses

L'hypertension est un facteur de risque important pour le développement de la SA. Depuis 2003, une nouvelle catégorie de pression artérielle a été mise en place par le Seventh Joint National Committee on High Blood Pressure, la préhypertension. La préHT serait en elle-même un facteur de risque pour le développement définitif de l'hypertension et pour l'apparition de maladies cardiovasculaires. Dans une étude récente, les patients préHT non traités présentaient des fonctions ventriculaires gauches dégradées. De plus, la diminution de la fonction systolique était corrélée à une augmentation de l'accumulation de la graisse viscérale et épocardique, ainsi qu'à une augmentation des triglycérides et de la résistance à l'insuline ²⁵¹. Dans un contexte de SA, il est possible que la préHT soit responsable de changements précoces et participant au développement de la SA.

Dans les dernières années, plusieurs études ont soulignées l'importance des LDL-ox dans le développement de la SA et dans l'activation de l'inflammation. Une étude faite dans notre laboratoire a démontré que le niveau plasmatique de LDL-ox est associé à un remodelage plus prononcé de la valve aortique ¹⁵⁶. De plus, le stress oxydatif joue un rôle crucial dans le développement de l'hypertension systémique. De ce fait, nous émettons l'hypothèse que dans une cohorte de patients NT et préHT avec SA sévère la pression artérielle sera significativement corrélée au stress oxydatif, ici représenté par le taux plasmatique de LDL-ox (**Hypothèse #1**). De plus, nous croyons que ce niveau plasmatique devrait être associé à un niveau plus élevé d'inflammation (**Hypothèse #2**). D'autre part, il est reconnu que des composants du SRA sont présents dans la valve aortique calcifiée. Il a été clairement démontré que l'ECA ainsi que les récepteurs de type 1 de l'Ang II sont

exprimés dans les feuillets de la valve aortique. Il est donc suspecté que le SRA serait impliqué dans la progression de la SA. Alors, il est raisonnable de croire que le SRA est activé les patients préHT avec SA et serait associé au niveau plus élevé d'inflammation **(Hypothèse #3)**.

Chapitre 4

4.1 Title page

Oxidized low-density lipoprotein, angiotensin II and increased waist circumference are associated with valve inflammation in prehypertensive patients with aortic stenosis

Authors : Nancy Côté¹, Philippe Pibarot³, Andrée Pépin¹, Dominique Fournier¹,

Audrey Audet¹, Benoît Arseneault², Christian Couture⁵, Paul Poirier⁴, Jean-Pierre Després², Patrick Mathieu¹

From : ¹Laboratoire d'Études Moléculaires des Valvulopathies (LEMV), Laval Hospital Research Center/ Quebec Heart Institute, Department of Surgery, Laval University, Québec, Canada.

² Division of Kinesiology, Department of Social and Preventive Medicine, Laval University, Québec, Canada.

³ Department of Medicine, Laval University, Québec, Canada.

⁴ Department of Pharmacy, Laval University, Québec, Canada.

⁵ Department of Pathology, Laval University, Quebec, Canada.

Address for correspondence: Dr. Patrick Mathieu,

Laval Hospital, 2725 Chemin Ste-Foy

Quebec, PQ, Canada, G1V 4G5

Telephone number: 418-656-8711-5547

Fax number: 418-656-4707

E-mail address: patrick.mathieu@chg.ulaval.ca

Keywords: Prehypertension; aortic stenosis; oxidized-LDL; angiotensin II.

4.2 Résumé

La progression de la sténose aortique a été démontrée comme étant plus rapide chez les patients avec un syndrome métabolique. Nous avons tenté de déterminer la relation entre la pression artérielle, l'inflammation, le stress oxydatif et l'inflammation valvulaire dans une population de patients normotendus et préhypertendus avec SA. **Méthodes :** Dans cette étude, 36 hommes (âge : $61,5 \pm 2$ ans) avec SA et opérés pour un remplacement de la valve aortique ont été recrutés. Le niveau plasmatique d'adiponectine, de LDL-oxydés (LDL-ox), d'angiotensinogène (AGT) et d'angiotensine I-II (Ang I-II) ont été mesurés. Sur les valves explantées, des immunohistochimies et des PCR quantitatives (q-PCR) ont été effectués afin d'étudier l'expression des cytokines inflammatoires. **Résultats :** La pression artérielle systolique (PAS) était positivement corrélée au niveau plasmatique de LDL-ox ($r=0,4$; $p=0,02$), de l'AGT ($r=0,41$; $p=0,01$), et des globules blancs ($r=0,33$; $p=0,04$), tandis qu'elle était inversement reliée au niveau plasmatique d'adiponectine ($r=-0,35$; $p=0,04$). Après ajustement pour certains covariants, le niveau plasmatique de LDL-ox ($p=0,01$) était toujours significativement associé à la PAS ($p=0,01$). Dans la valve aortique, l'expression de TNF- α était significativement associée au niveau plasmatique de LDL-ox ($r=0,58$; $p=0,03$), d'Ang II ($r=0,69$; $p=0,013$) et au tour de taille ($r=0,60$; $p=0,02$), tandis que l'expression valvulaire d'IL-6 était associée au niveau plasmatique d'Ang II ($r=0,51$; $p=0,03$). De plus, dans les valves explantées, les ox-LDL étaient présents dans les zones calcifiées et co-localisaient avec l'Ang II, l'IL-6 et le TNF- α . **Conclusion:** Les conditions associées à une augmentation du stress oxydatif et à l'activation du système rénine-angiotensine, comme rencontré chez des patients obèses viscéraux et préhypertendus, sont associés à une inflammation élevée de la valve aortique dans la SA.

4.3 Abstract

Introduction: The progression of aortic stenosis (AS) has been shown to be faster in patients with the metabolic syndrome. We sought to determine the relationships between blood pressure, inflammation, oxidative stress and valvular inflammation in a population of normotensive and prehypertensive patients with AS. **Methods:** In this study, 36 male patients (age: 61.5 ± 2 years) with AS undergoing an aortic valve replacement and were investigated. Plasma levels of adiponectin, oxidized-LDL (ox-LDL), angiotensinogen (AGN) and angiotensin I-II (Ang I-II) were measured. On explanted aortic valves, immunohistochemistry studies and quantitative PCR (q-PCR) analyses were performed to document the expression of inflammatory cytokines. **Results:** Systolic blood pressure (SBP) was positively correlated with plasma level of ox-LDL ($r=0.4$; $p=0.02$), AGN ($r=0.41$; $p=0.01$), and white blood cells count ($r=0.33$; $p=0.04$), whereas it was inversely related to plasma level of adiponectin ($r=-.35$; $p=0.04$). After adjustment for covariates, plasma level of ox-LDL ($p=0.01$) remained significantly associated with SBP ($p=0.01$). Within the aortic valve, expression of TNF- α was significantly associated with plasma levels of ox-LDL ($r=0.58$; $p=0.03$), Ang II ($r=0.69$; $p=0.013$), and waist circumference ($r=0.60$; $p=0.02$), whereas valvular expression of IL-6 was associated with plasma level of Ang II ($r=0.51$; $p=0.03$). In explanted AS valves, ox-LDL was documented near calcified areas and co-localized with Ang II, IL-6, and TNF- α . **Conclusion:** Conditions associated with a higher oxidative stress and activation of the renin angiotensin system, such as encountered in viscerally obese and prehypertensive patients, contribute to higher valvular inflammation in AS.

4.4 Introduction

Calcific aortic valve stenosis (AS), the most frequent valvular heart disease and a leading cause of heart valve replacement, is considered as an atherosclerotic-like process. Analyses of explanted AS valves have documented the presence of oxidized-LDL (ox-LDL), inflammation and tissue remodelling²⁵². Age, male gender, smoking, diabetes, metabolic syndrome, and hypertension have been identified as risk factors for the development of AS^{10, 253-258}. In 2003, the Joint National Committee on High Blood Pressure identified prehypertension (preHT) as a condition increasing the risk of developing systemic hypertension and as a potential cardiovascular risk factor²⁵⁹. PreHT increases the risk of myocardial infarction, stroke, heart failure and coronary artery disease²⁶⁰⁻²⁶⁴.

In the recent years, several studies have underlined the important role of ox-LDL as activator of inflammation. A recent study has shown that plasma level of ox-LDL is associated with more pronounced fibro-calcific remodelling in AS valves.¹ In atherosclerotic plaques, ox-LDL is responsible for the recruitment and production of inflammatory cells and cytokines, which, in turn, are involved in the tissue remodelling process and disease progression²⁶⁵. In AS valves, ox-LDL has been shown to colocalize with inflammatory infiltrates and calcific nodules²⁶⁶. Moreover, oxidative stress is known to play a critical role in the development of systemic hypertension. On the other hand, the activation of the renin angiotensin system (RAS) has intricate connections with elevated blood pressure and oxidative stress. In addition, it is suspected that the RAS might participate to AS progression²⁶⁷. We thus sought to determine the relationships between ox-LDL, the RAS and valve inflammation in a group of normotensive (NT) and prehypertensive (preHT) patients with AS.

4.5 Methods

Patients

Thirty-six male patients with a severe AS undergoing aortic valve replacement were recruited. Exclusion criteria were: 1) history of rheumatic disease, endocarditis, and inflammatory diseases; 2) diabetes mellitus (with documented diagnosis or a fasting plasma glucose ≥ 7.0 mmol/L); 3) hypertension (with documented diagnosis under anti-

hypertensive treatment or SBP ≥ 140 mmHg and/or DAP ≥ 90 mmHg); 4) reduced left ventricular ejection fraction (LVEF) ($< 40\%$); 5) aortic valve regurgitation grade $> 2+$. Patients with ACE and ARBs medication were excluded. According to the Seventh Report of the Joint National Committee, subjects were divided into two categories of blood pressure (BP): NT and preHT. PreHT has been defined as a systolic blood pressure (SBP) comprised between 120 and 139 mmHg and/or a diastolic blood pressure (DBP) between 80 and 89 mmHg. After a 30-minute acclimation period, blood pressure was measured 3 times to the nearest 2 mm Hg in the sitting position using a mercury sphygmomanometer. The average of 3 measurements in a single meeting was used to calculate systolic and diastolic BPs; mean BP was calculated as the diastolic value plus one third of the pulse pressure value.

Doppler echocardiography

All patients underwent a comprehensive Doppler echocardiographic examination preoperatively. Doppler echocardiographic measurements included LV stroke volume and transvalvular gradients using modified Bernoulli equation. AS was considered severe if the mean gradient was > 50 mm Hg and the aortic valve areas was less than 0.7 cm^2 .

Lipid and metabolic profile

Overnight fasting plasma was collected and immediately processed by the laboratory for the measurement of insulin, total cholesterol, low-density lipoprotein-cholesterol (LDL-C), high-density lipoprotein-cholesterol (HDL-C), triglycerides (TGs), and white blood cells count. After centrifugation, one plasma specimen was kept and stored at -80°C until measurement of C-reactive protein (CRP), LDL and HDL particle size, and circulating levels of ox-LDL. Homeostasis model assessment (HOMA) index of insulin resistance was calculated²⁶⁸. Fasting blood insulin was measured by electrochemiluminescence (ECLIA) using a modular analytics E170 (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany). Methods used to measure CRP, LDL and HDL particle size have been detailed previously^{269, 270}. Briefly, a nondenaturing 2-16% polyacrylamide gradient gel electrophoresis was used to determine LDL particle size. LDL peak particle size corresponded to the estimated diameter of the major peak in each patient. The relative proportion of small LDL particles (termed

%LDL<255Å) was determined by computing the relative area of the densitometric scan <255Å. HDL particle size was also determined by nondenaturing polyacrylamide gel electrophoresis (4-30%). HDL size was extrapolated from the relative migration of eight standards of known diameters. Plasma apolipoprotein A-I (Apo A) and apolipoprotein B (Apo B) concentrations were measured by nephelometry as previously described ²⁷¹. Plasma ox-LDL was measured by sandwich ELISA with the monoclonal antibody 4E6 (Mercoxia, Uppsala, Sweden) directed against the modified ApoB-100 of ox-LDL. The test was conducted according to the manufacturer instructions and optical density was read at 450 nm. Results were expressed as units per liter (U/l).

Adipokines assays

Serum adipokines levels were measured with the following commercially available enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) according to manufacturer instructions: leptin (B-Bridge International, Sunnyvale, CA, USA) and adiponectin (B-Bridge International, Sunnyvale, CA, USA).

Tissue collection and histological analysis

One segment of the explanted aortic valve was partially decalcified with Cal-Ex (Fisher, Nepean, Ont, Can) for 24 hours. Then, one half of the leaflet was fixed in formaldehyde 10% for histological analyses and the other half was embedded in optimum cutting temperature (OCT) compound (TissueTek, Miles Laboratories, Elkhart, Ind, USA) and was snap frozen in liquid nitrogen for further immunohistology studies. The other segment of the valve was stored at -80°C until RNA isolation and further quantitative RT-PCR analyses.

Histochemical and immunohistochemical analysis

Five µm cryostat sections of explanted valves were obtained and incubated overnight with mouse monoclonal antibodies against: angiotensin II (Ang II) (Abcam, Cambridge, USA), ox-LDL (Calbiochem, Darmstadt, Germany), interleukin-6 (IL-6) (Abcam, Cambridge, USA), and tumor necrosis factor-α (TNF-α) (Abcam, Cambridge, USA). Slides were then incubated with a biotin-conjugated anti-mouse immunoglobulin antibody (Jackson Immuno

Research, Westgrove, Pennsylvania, USA), followed by horseradish peroxidase conjugated streptavidin and ABC substrate (Dakocytomation). Tissue sections were counterstained with haematoxylin. Mice serum was used as a negative control in all immunohistology experiments.

Renin angiotensin system

Plasma angiotensinogen (AGT) was determined by radioimmunoassay after the cleavage to angiotensin I (Ang I) by exogenously added human renin as described²⁷². Plasma levels of Ang I and Ang II were measured by enzyme immunoassay after extraction with ice-cold ethanol using EIA kits (Bachem, Germany).

RNA extraction and Real-time PCR

In 21 patients, enough aortic tissue was available for RNA extraction. Total RNA was isolated with RNeasy micro kit from Qiagen (Qiagen, Mississauga, Ont, Can). Four ug of RNA was reverse transcribed using the Quantitec Reverse Transcription Kit from Qiagen. Real-time PCR was done using IL-6 primer obtained from Qiagen at the following conditions: an initial 15 min run at 95⁰C before starting, then 94⁰C for 10 sec, 55⁰C for 30 sec, and 72⁰C for 30 sec. Sequenced TNF- α by Invitrogen (coding : CTGGAAAGGACACCATGAGC, non-coding : AGGTCCCTGGGGA ACTCTTC) was used with the following conditions: an initial 15 min run at 95⁰C, then 94⁰C for 10 sec, 55⁰C for 30 sec, 72⁰C for 30 sec. The q-PCR product was loaded on a 4 % agarose SFR gel (Amresco, Solon, Ohio, USA). Real-time PCR was performed with Quantitec SYBR Green PCR kit (Qiagen, Mississauga, Ont, Can.) in the Rotor-Gene 6000 system (Corbett Robotics Inc, San Francisco, USA). The expression of cyclophilin A (Invitrogen, Burlington, On, Canada) as a reference gene, was chosen to normalize the results.

Statistical analysis

Continuous data of the NT and preHT groups were expressed as mean \pm SEM and were compared with the use of an unpaired Student's t test. Categorical data were expressed as a percentage and compared with the Chi-square test. Correlations between variables were determined using Pearson's coefficients. Multiple linear regression analysis was used to

identify the independent correlates of blood pressure. Relevant variables were first tested on univariate analysis and those with a p-value < 0.1 were then entered in the multivariate models. Statistical analysis was performed with a commercially available software package JMP IN 7.1.

4.6 Results

Clinical and metabolic parameters in normotensive and prehypertensive patients

The characteristics of the patients are presented in Table 1. The mean age of the entire cohort of patients was 62±2 years. Age and treatment with statins were not significantly different between NT and preHT groups. Fasting blood insulin and HOMA index were not significantly different between the two groups. However, waist circumference (p=0.04) and body mass index (BMI) (p=0.04) were significantly higher in preHT subjects. In addition, when compared to the NT patients, the preHT patients had higher %LDL_{<255Å} (p=0.04), plasma levels of ox-LDL (p=0.048) and AGT (p=0.03) whereas the plasma levels of adiponectin (p=0.02) were significantly lower. CRP levels were not different between the groups but preHT patients had higher white blood cells counts (p=0.03).

Determinants of blood pressure

Correlations between metabolic markers and resting blood pressure are presented in table 2. Age was inversely related with DBP and mean blood pressure (MBP), whereas it was not related to the SBP. Among the metabolic markers, only the plasma level of ox-LDL was significantly associated with SBP (r=0.4; p=0.02), DBP (r=0.56; p=0.006), and MBP (r=0.5; p=0.006). Among the other markers, AGT (r=0.41; p=0.02) and plasma level of adiponectin (r=-0.35; p=0.04) were significantly correlated with SBP. The white blood cells count was positively correlated with the DBP (r=0.34; p=0.04) and the MBP (r=0.36; p=0.03). After adjustment for covariates including age, white blood cells count and AGT, plasma level of ox-LDL ($\beta=0.26$, p=0.01) and adiponectin ($\beta=-1.87$, p=0.02) were found to be independent predictors of SBP (r^2 adjusted=0.36;p=0.01) (Table 3). Also, after correction for covariates, including age, white blood cells, and triglyceride, ox-LDL ($\beta=0.18$, p=0.04) was found to be independently related to the DBP (r^2 adjusted=0.25; p=0.02).

Relationships between valve inflammation, oxidized-LDL and blood pressure

Table 4 shows the correlations between valve inflammatory cytokines (TNF- α , IL-6) and metabolic markers. There was a trend for an association between MBP and IL-6 expression in AS valves ($r=0.38$; $p=0.08$), whereas there were no significant correlation between the amount of cytokines in AS valves and SBP or DBP. However, plasma level of ox-LDL correlated with valvular expression of TNF- α ($r=0.58$; $p=0.03$), whereas plasma level of Ang II was significantly associated with both TNF- α ($r=0.58$; $p=0.01$) and IL-6 expression ($r=0.51$; $p=0.03$). Among the plasma markers, ox-LDL level was neither significantly associated with Ang II nor the other RAS mediators. In the AS valves, expressions of TNF- α and IL-6 were significantly correlated ($r=0.61$; $p=0.01$). Immunohistochemistry studies in AS valves revealed that ox-LDL was present in all the valves and tend to localize in the fibrosa and at the vicinity of calcified areas. Moreover, ox-LDL colocalized with Ang II, TNF- α , and IL-6 (Figure 1).

Relationships between anthropometric measurement, metabolic markers and aortic valve inflammation

Among the anthropometric measurement, we found a significant and negative correlation between waist circumference and plasma adiponectin levels ($r=-0.39$; $p=0.03$). Also, we documented a positive correlation between waist circumference and plasma level of AGT ($r=0.42$; $p=0.04$). There was a trend for a significant association between the waist circumference and the level Ang II ($r=0.33$; $p=0.12$). Of particular interest, we also found a significant correlation between the waist circumference and valve expression of TNF- α ($r=0.60$; $p=0.02$). As opposed to what was observed with the waist circumference, the BMI was neither associated with plasma metabolic markers nor valve inflammation.

4.7 Discussion

This study, combining detailed analyses of the aortic valve as well as the measurement of several blood plasma markers, has provided the unique opportunity to link the biological inflammatory activity of the pathological lesion with the determinant factors involved in the regulation of blood pressure. Of particular significance, this investigation underlined that elevated blood pressure is related to aortic valve inflammation indirectly through

higher blood plasma levels of oxidized-LDL. In addition, we documented significant associations between plasma level of Ang II and waist circumference with valvular expression of cytokines. Thus, intricate relationships between blood pressure regulatory components, such as the oxidative stress, the RAS and the waist girth, participate actively to enhance disease activity in patients with AS.

Interactions between ox-LDL, adiponectin and blood pressure in patients with aortic stenosis

In the present study, we have documented that plasma levels of ox-LDL and adiponectin were independently related to the SBP, suggesting that higher level of oxidative stress and/or lower plasma level of adiponectin might contribute to the regulation of blood pressure of normotensive and prehypertensive subjects. In the present study, although anthropometric measures were not related to blood pressure, we found that waist circumference was inversely related to adiponectin blood levels and positively associated with AGT. It is suspected that lower plasma levels of adiponectin promote endothelial dysfunction, which, in turn, contributes to elevated blood pressure²⁷³. Activation of the RAS is also a well documented process in systemic hypertension, which may also activate production of free radicals²⁷⁴. In the present study, although the relationship between AGT and the SBP was not significant after adjustment for covariates, it nonetheless suggests that it may have critical interplays with other blood pressure regulatory components. Among the different markers explored in the present study, ox-LDL was consistently associated with blood pressure (SBP, DBP, MBP) and this association persisted after adjustment for covariates. Hence, these results strongly suggest that oxidative stress is an important regulator of blood pressure. Although the role of oxidative stress on the regulation of blood pressure is not completely elucidated yet, it is suspected that it participates to endothelial dysfunction and thus promotes increased vascular tone. Ox-LDL, the RAS, and inflammation have been previously associated with elevated blood pressure²⁷⁵.

Ox-LDL, renin angiotensin system and valvular inflammation

Systemic hypertension, a well known cardiovascular risk factor, has also been found to be associated with the development of AS [7]. In the present study of NT and preHT subjects,

the blood pressure per se was not directly related to valve inflammation, but factors involved in the control of blood pressure were significantly related with valvular expression of inflammatory cytokines. In this regard, plasma level of ox-LDL and Ang II were significantly correlated with valve expression of TNF- α and IL-6. Moreover, immunohistological analyses in explanted AS valves have documented that, ox-LDL was present at the proximity of calcified nodules and colocalized with Ang II and cytokines. These data strongly suggest that intricate interplays exist between oxidative stress, inflammation and the RAS in AS valves. Of interest, O'Brien et al.²⁷⁶ have documented the presence of Ang II and angiotensin converting enzyme (ACE) in AS valves, thus supporting the concept that local production of Ang II might occur in the aortic valve and contribute to tissue remodelling. Although not exclusive, it is also possible that circulating Ang II contributes to valve inflammation. Indeed, present findings of a significant association between circulating Ang II and valve expression of TNF- α and IL-6 is most consistent with this hypothesis. Interestingly, ox-LDL and TNF- α have been found to promote the calcification of valve interstitial cells *in vitro*²⁷⁷. Hence, it is possible that circulating ox-LDL and Ang II participate to valve inflammation and calcification. On this score, it is worth to emphasize that plasma level of ox-LDL has been recently associated with the remodelling of AS valves [1].

The role of visceral obesity

Visceral obesity has been associated in previous studies with preHT. It has been proposed that excess accumulation of abdominal fat promote the activation of the RAS, which in turn may have complex and detrimental roles on the cardiovascular system²⁷⁸. In this study, waist circumference was positively correlated with plasma level of AGN, suggesting an activation of the RAS in patients with visceral obesity. It is worth to mention, that BMI was not associated with the metabolic markers tested in this study. Hence, it appears that visceral obesity may promote the development of elevated blood pressure by the activation of the RAS, which may, in turn, favour the development of valve inflammation. Noteworthy, we also documented a significant association between waist circumference and valve expression of TNF- α ($r=0.60$), indicating that visceral obesity is by some, still ill-defined, mechanisms participating to the activation of valve inflammation. In this regard,

the present study suggests that the RAS might well be one of the components participating to the association between visceral obesity and aortic valve inflammation. This observation may, therefore, cast some light on the potential mechanisms by which the metabolic syndrome participates to faster AS progression rate²⁷⁹.

Clinical implications

In light of the present findings, it is worth to emphasize that valve inflammation, possibly a marker of disease activity, is significantly associated with the RAS, oxidative stress and visceral obesity. It thus supports the notion that, management of visceral obesity and prehypertension in patients with AS, may reduce valve inflammation, and thereby disease progression. It should also be pointed out that ACE inhibitors have been documented in one retrospective study to decrease the accumulation of aortic valve calcium in patients with AS [17]. The results of the present study raise the possibility that ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers (ARBs) may be useful to slow AS progression, especially in patients with prehypertension. In the perspective that, so far, no medical treatment has been demonstrated efficient to alter the natural course of AS, there is a need for new studies investigating novel therapeutic targets. Thus, randomized studies evaluating the role of anti-oxidative treatment and/or ACE inhibitors/ARBs should be contemplated in a near future in the at-risk populations with AS. To this effect, it should not be overlooked that prehypertension is often associated with visceral obesity, which has been associated with a faster AS progression rate [29]. Hence, beyond pharmacological approaches, aggressive changes in lifestyle should also be considered in viscerally obese and prehypertensive patients with AS.

Limitations

The associations that we have documented in this study between visceral obesity, the RAS, oxidative stress, and valve inflammation do not necessarily support a causal relationship. Nonetheless, they give further insights into potential mechanisms linking the biology of the aortic valve with potential clinical risk factors/markers. Incidentally, it supports the notion that valvular inflammation is not identical for all patients with severe AS, and that modulation of disease activity is present and might be attributable to the oxidative stress

and/or the RAS. Given that all the patients included in this study had severe AS, the findings of this study cannot be inferred to the whole spectrum of calcific aortic valve disease. Also, the small number of patients may have limited the power to detect some associations. However, this study gives an impetus for the realization of further studies to elucidate the impact of visceral obesity and prehypertension in AS.

4.8 Conclusion

In the past decade or so, there has been a growing body of evidence suggesting that AS is an active and thus potentially modifiable process. However, in light of the recent negative results obtained with statins in AS, other therapeutic avenues should be explored²⁸⁰. The results of the present study suggest that valve biology is influenced by potentially modifiable clinical and metabolic risk factors/markers associated with prehypertension, such as ox-LDL levels and the RAS. Further mechanistic studies are needed to investigate the intricate relationships between regulatory components of the blood pressure and AS development/progression rate. These studies may contribute in a near future to develop new therapeutic targets with the aim to alter AS progression.

4.9 Sources of funding

This work was supported by the Canadian Institute of Health Research (CIHR), Ottawa, Canada; grant number 79342, the Quebec Heart Institute Foundation, and the Réseau d'Échanges et de Tissus Biologiques, Fonds de Recherche en Santé du Québec, Montreal. Dr Pibarot holds the Canada Research Chair in Valvular Heart Diseases, Canadian Institutes of Health Research, Ottawa, Ontario, Canada. Dr Després is the scientific director of the International Chair on Cardiometabolic Risk at University Laval, which is supported by an unrestricted grant from Sanofi-Aventis. Dr Mathieu and Dr Poirier are research scholars from the Fonds de Recherches en Santé du Québec, Montréal, Canada.

4.10 Disclosures

None.

4.11 Acknowledgements

The authors of this manuscript have certified that they comply with the Principles of Ethical Publishing in the International Journal of Cardiology.

4.12 Reference list

1. Cote C, Pibarot P, Despres JP et al. Association between circulating oxidised low-density lipoprotein and fibrocalcific remodelling of the aortic valve in aortic stenosis. *Heart* 2008; 94:1175-1180
2. Gotoh T, Kuroda T, Yamasawa M et al. Correlation between lipoprotein(a) and aortic valve sclerosis assessed by echocardiography (the JMS Cardiac Echo and Cohort Study). *Am.J.Cardiol.* 1995; 76:928-932
3. Aronow WS, Schwartz KS, Koenigsberg M. Correlation of serum lipids, calcium, and phosphorus, diabetes mellitus and history of systemic hypertension with presence or absence of calcified or thickened aortic cusps or root in elderly patients. *Am.J.Cardiol.* 1987; 59:998-999
4. Mohler ER, Sheridan MJ, Nichols R, Harvey WP, Waller BF. Development and progression of aortic valve stenosis: atherosclerosis risk factors--a causal relationship? A clinical morphologic study. *Clin.Cardiol.* 1991; 14:995-999
5. Hoagland PM, Cook EF, Flatley M, Walker C, Goldman L. Case-control analysis of risk factors for presence of aortic stenosis in adults (age 50 years or older). *Am.J.Cardiol.* 1985; 55:744-747
6. Deutscher S, Rockette HE, Krishnaswami V. Diabetes and hypercholesterolemia among patients with calcific aortic stenosis. *J.Chronic.Dis.* 1984; 37:407-415
7. Stewart BF, Siscovick D, Lind BK et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular Health Study. *J.Am.Coll.Cardiol.* 1997; 29:630-634
8. Zezulka A, Mackinnon J, Beevers DG. Hypertension in aortic valve disease and its response to valve replacement. *Postgrad.Med.J.* 1992; 68:180-185
9. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289:2560-2572
10. Vasan RS, Larson MG, Leip EP et al. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N.Engl.J.Med.* 2001; 345:1291-1297
11. Hsia J, Margolis KL, Eaton CB et al. Prehypertension and cardiovascular disease risk in the Women's Health Initiative. *Circulation* 2007; 115:855-860
12. Kshirsagar AV, Carpenter M, Bang H, Wyatt SB, Colindres RE. Blood pressure usually considered normal is associated with an elevated risk of cardiovascular disease. *Am.J.Med.* 2006; 119:133-141
13. Qureshi AI, Suri MF, Kirmani JF, Divani AA, Mohammad Y. Is prehypertension a risk factor for cardiovascular diseases? *Stroke* 2005; 36:1859-1863

14. Zhang Y, Lee ET, Devereux RB et al. Prehypertension, diabetes, and cardiovascular disease risk in a population-based sample: the Strong Heart Study. *Hypertension* 2006; 47:410-414
15. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N.Engl.J.Med.* 2005; 352:1685-1695
16. Mohty D, Pibarot P, Despres JP et al. Association between plasma LDL particle size, valvular accumulation of oxidized LDL, and inflammation in patients with aortic stenosis. *Arterioscler.Thromb.Vasc.Biol.* 2008; 28:187-193
17. O'Brien KD, Probstfield JL, Caulfield MT et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and change in aortic valve calcium. *Arch.Intern.Med.* 2005; 165:858-862
18. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28:412-419
19. St-Pierre AC, Cantin B, Dagenais GR et al. Low-density lipoprotein subfractions and the long-term risk of ischemic heart disease in men: 13-year follow-up data from the Quebec Cardiovascular Study. *Arterioscler.Thromb.Vasc.Biol.* 2005; 25:553-559
20. Hogue JC, Lamarche B, Gaudet D et al. Association of heterozygous familial hypercholesterolemia with smaller HDL particle size. *Atherosclerosis* 2007; 190:429-435
21. An P, Rice T, Gagnon J et al. Segregation analysis of apolipoproteins A-1 and B-100 measured before and after an exercise training program: the HERITAGE Family Study. *Arterioscler.Thromb.Vasc.Biol.* 2000; 20:807-814
22. Bohlender J, Menard J, Wagner J, Luft FC, Ganten D. Human renin-dependent hypertension in rats transgenic for human angiotensinogen. *Hypertension* 1996; 27:535-540
23. Wang ZV, Scherer PE. Adiponectin, cardiovascular function, and hypertension. *Hypertension* 2008; 51:8-14
24. Touyz RM. Reactive oxygen species, vascular oxidative stress, and redox signaling in hypertension: what is the clinical significance? *Hypertension* 2004; 44:248-252
25. Chrysohoou C, Panagiotakos DB, Pitsavos C et al. The association between prehypertension status and oxidative stress markers related to atherosclerotic disease: the ATTICA study. *Atherosclerosis* 2007; 192:169-176
26. O'Brien KD, Shavelle DM, Caulfield MT et al. Association of angiotensin-converting enzyme with low-density lipoprotein in aortic valvular lesions and in human plasma. *Circulation* 2002; 106:2224-2230

27. Kaden JJ, Kilic R, Sarikoc A et al. Tumor necrosis factor alpha promotes an osteoblast-like phenotype in human aortic valve myofibroblasts: a potential regulatory mechanism of valvular calcification. *Int.J.Mol.Med.* 2005; 16:869-872
28. Sironi AM, Pingitore A, Ghione S et al. Early hypertension is associated with reduced regional cardiac function, insulin resistance, epicardial, and visceral fat. *Hypertension* 2008; 51:282-288
29. Briand M, Lemieux I, Dumesnil JG et al. Metabolic syndrome negatively influences disease progression and prognosis in aortic stenosis. *J.Am.Coll.Cardiol.* 2006; 47:2229-2236
30. Otto CM. Calcific aortic stenosis--time to look more closely at the valve. *N.Engl.J.Med.* 2008; 359:1395-1398
31. Coats AJ. Ethical authoship and publishing. *Int J cardiol* 2009;131:149-50

Table 1. Clinical data and plasma metabolic profile in patients with aortic stenosis in normotensive (NT) and prehypertensive (pre-HT subjects)

Variables	All patients	NT (n=20)	Pre-HT (n=16)	p
Age (years)	61.5±2.18	63.7±3	59.4±3	0.82
CAD (%)	33%	25%	44%	0.19
Waist circumference (cm)	95.9±1.85	92.5±2.6	99.0±2.4	0.04*
BMI (Kg/m)	26.3±0.71	24.9±0.74	27.6±1.24	0.04*
Statins (%)	95.2%	91.7%	100%	0.4
Plasma insulin (mmol/L)	22.8±2.99	17.8±3.59	24.7±6.26	0.17
HOMA	5.6±0.9	4.1±0.87	6.5±2.15	0.16
Bicuspid valves (%)	44.4%	52.6%	37.5%	0.37
Smoking (%)	13.9%	15.8%	12.5%	0.78
LDL- C (mmol/L)	2.73±0.13	2.75±0.0.2	2.69±0.2	0.58
HDL-C (mmol/L)	1.30±0.05	1.31±0.09	1.29±0.04	0.57
Triglycerides (mmol/L)	1.29±0.11	1.18±0.15	1.38±0.17	0.21
Plasma ox-LDL (U/L)	40.2±3.23	35.2±3.9	46.2±5	0.048*
LDL size (Å)	259±0.9	260±0.2	258±0.2	0.06
HDL size (Å)	83.8±1.17	85.0±0.4	81.0±0.17	0.06
Proportion small LDL (%)	35.5±3	30.4±3.4	41.1±4.9	0.04*
ApoB (mg/ml)	0.73±0.03	0.73±0.05	0.74±0.05	0.48
ApoA (ug/ml)	1.10±0.05	1.08±0.09	1.12±0.05	0.35
Plasma adiponectin (ng/ml)	6.32±0.6	7.42±0.96	5.08±0.52	0.02*
Plasma leptin (ng/ml)	7.50±1.48	5.67±0.94	9.10±2.9	0.14
Creatinine (umol/L)	88.2±2.22	89.0±3.2	85.0±2.9	0.3
Angiotensinogen (ng/ul)	64.10±1.62	60.80±2.50	66.90±1.90	0.03*
Angiotensin I (ng/ml)	2.69±0.28	2.78±0.45	2.62±0.42	0.6
Angiotensin II (ng/ml)	0.42±0.01	0.40±0.02	0.43±0.02	0.24
CRP (mg/L)	2.17±0.44	2.63±0.9	1.99±0.56	0.72
WBC(x10 ⁹ /L)	6.06±0.28	5.60±0.45	6.66±0.29	0.03*
SBP (mm Hg)	119±2.02	110±1.66	130.2±1.36	<.0001*
DBP(mm Hg)	70.9±1.59	65.75±1.86	77.18±1.73	<.0001*
MBP (mm Hg)	86.9±1.6	80.49±1.60	94.87±1.42	<.0001*

CAD: coronary artery disease; BMI: body mass index; HOMA index: [fasting plasma insulin (mmol/L) x fasting plasma glucose (mmol/L)/22.5]; LDL: low-density protein; HDL: high-density protein; ox-LDL: oxidized low-density protein; ApoB: apolipoprotein B; ApoA: apolipoprotein A1; CRP: c reactive protein; SBP: systolic arterial pressure; DBP: diastolic arterial pressure; MBP: mean arterial pressure.

Table 2. Correlation matrix between clinical data and metabolic profile and blood pressure

Variables	SBP	DBP	MBP
Age	-0.18	-0.4*	0.34*
Waist circumference	0.17	-0.01	0.06
BMI	0.18	0.17	0.18
Fasting blood insulinemia	0.12	-0.02	0.01
HOMA	0.11	0.02	0.04
Plasma ox-LDL	0.4*	0.56**	0.5*
Proportion small LDL	0.12	0.17	0.14
LDL size	-0.16	-0.23	0.22
Plasma adiponectin	-0.35*	-0.25	0.3
Plasma leptin	0.02	-0.18	0.12
Angiotensinogen	0.41*	0.16	0.28
Angiotensin I	-0.10	-0.04	0.06
Angiotensin II	-0.01	-0.02	0.002
White blood cells count	0.32	0.34*	0.36*

BMI: body mass index;

Pearson's coefficient: *p<0.05, **p<0.001

Table 3. Multivariate linear model for systolic arterial pressure

	β	SE	p
Age	0.01	0.14	0.92
Plasma ox-LDL	0.26	0.1	0.01
Plasma adiponectin	-1.87	0.7	0.02
White blood cells count	-2.52	1.8	0.17
Angiotensinogen	0.28	0.27	0.38

r^2 adjusted= 0.36; p=0.01

Table 4. Correlation matrix between valve inflammation markers, blood pressure and metabolic markers

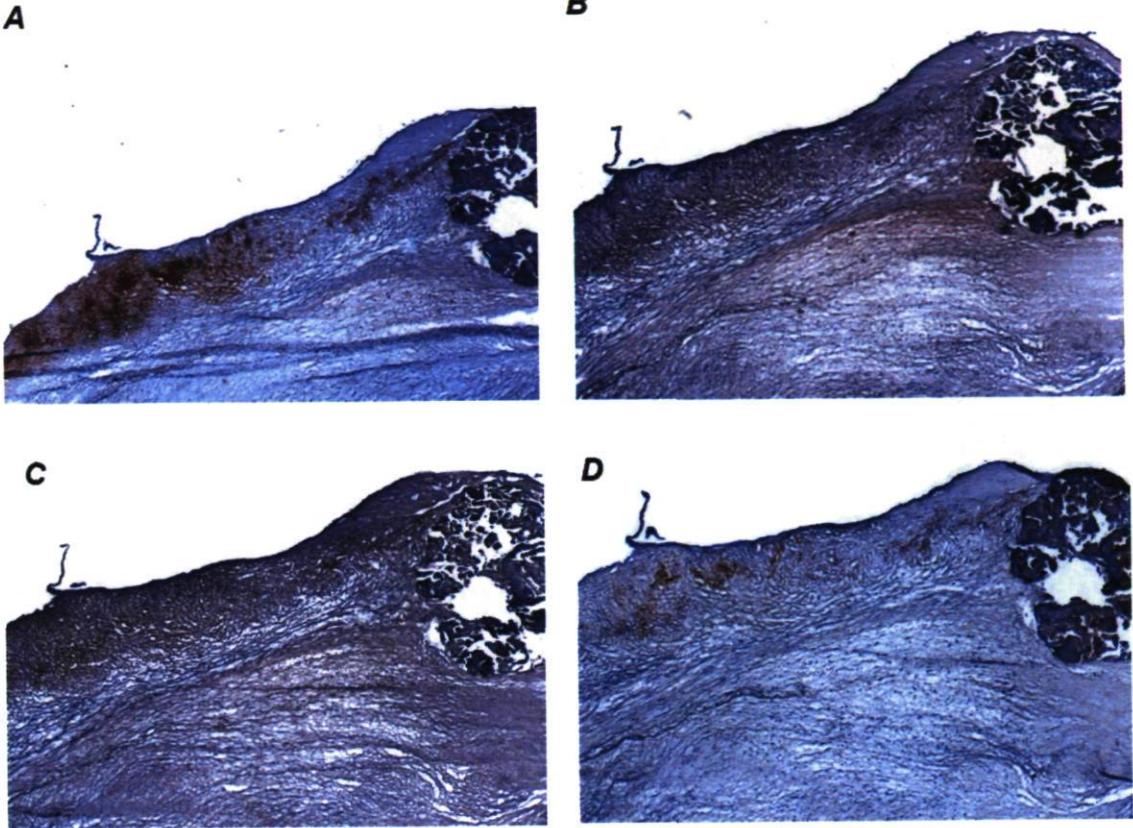
Variables	TNF- α	IL-6
Plasma ox-LDL	0.58*	0.14
Plasma adiponectin	0.11	0.25
Angiotensinogen	-0.04	0.28
Angiotensin I	0.41	0.4
Angiotensin II	0.69*	0.51*
SBP	0.05	0.36
DBP	0.31	0.35
MBP	0.24	0.38

SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; MBP: mean blood pressure
 Pearson's coefficient: *p<0.05

4.13 Figure legend

Figure 1: Immunohistochemistry of human stenotic aortic valves showing colocalization of ox-LDL a), angiotensin II b), IL-6 c), TNF- α d). Positive staining is indicated by pink/red.

Figure 1



Chapitre 5

5.1 Conclusion et perspectives

La sténose aortique est le problème valvulaire le plus répandu ce qui fait de cette maladie une pathologie hautement étudiée. Le RVA étant le seul traitement disponible chez les patients avec SA symptomatique et sévère, il y a nécessité d'entreprendre des études visant à découvrir un agent thérapeutique capable de retarder ou d'arrêter la progression de la maladie. En elle-même, la SA fait intervenir plusieurs molécules et mécanismes d'actions. Trois caractéristiques apparaissent comme des éléments physiopathologiques particulièrement importants dans la SA : les processus athérogènes, inflammatoires, et calcifiants. Au tout début de la maladie, des lipides athérogènes, les LDL pénètrent dans la valve et y sont modifiés par oxydation. S'ajoute à cela un processus inflammatoire chronique qui fait intervenir des molécules d'adhésion, des leucocytes, et des cytokines inflammatoires. Finalement, la valve subit un remodelage par ajout de collagène, diminution de fibres élastiques, apparition de fibrose et de nodules calcium. Bien sûr, la SA est influencée par plusieurs facteurs de risque et peut interagir avec divers pathologies. Parmi ceux-ci, l'HTA joue un rôle important. Depuis 2003, il existe une nouvelle catégorie de PA, la préhypertension²⁸¹. Les gens qui en sont atteints, ont 3 fois plus de probabilité de développer une hypertension définitive ou toutes autres maladies cardiovasculaires. Malgré les évidences qui prouvent que la préHT peut être traitée, l'impact de ces traitements n'est pas connu.

Dans une étude menée par le Dr. Chrysohoou, une association a été démontrée entre la préHT et les marqueurs inflammatoires liés à l'athérosclérose²⁸². En effet, dans une population de 1188 patients préHT, les niveaux de CRP, de TNF- α , d'amyloïde-a, de globules blancs et d'homocystéine étaient significativement plus élevés que dans la population de NT et ce dans un modèle corrigé pour certains covariants tels, l'âge, l'indice de masse corporelle, le profil lipidique, le glucose et l'alimentation. Par ailleurs, dans modèle animal de souris il a été documenté que le stress psychosocial, par le biais de l'IL-6, était associé à la réponse hypertensive²⁸³. Mises ensembles, ces études établissent bien la

liaison étroite qu'il y a entre une légère augmentation de la PA et l'activation du système inflammatoire.

De plus, il a été démontré qu'une PA légèrement plus élevée que la moyenne entraîne une réduction des fonctions ventriculaires gauches, et ce, dans un contexte où la PA est associée avec la résistance à l'insuline et à une accumulation des dépôts lipidiques épicaudiques et viscéraux ²⁸⁴. D'ailleurs, il a clairement été établi que l'obésité est responsable de 65% à 78% des cas d'hypertension ²⁸⁵ et que l'activation du SRA dans l'hypertension est suspectée d'avoir un rôle sur la résistance à l'insuline. Une épidémie de troubles liés à l'obésité et au syndrome métabolique se propage à travers le monde. Un état pro-inflammatoire et pro-oxydant est associé à l'obésité viscérale et environ un tiers des patients avec SA ont un syndrome métabolique, incluant une obésité abdominale. Le tissu adipeux et les macrophages y résidants sont capables de produire des cytokines pro-inflammatoires tel que l'IL-6 et le TNF- α .

Nous avons comme objectif de déterminer si des associations entre le stress oxydatif, le SRA et l'inflammation valvulaire étaient présents dans des groupes de patients normotendus et préhypertendus atteints d'une SA sévère. Cette étude nous a permis de confirmer notre première hypothèse, c'est-à-dire que chez des patients NT et préHT avec SA sévère la pression artérielle est significativement corrélée au stress oxydatif. En effet, nous avons démontré que les pressions systoliques, diastoliques et moyennes sont fortement corrélées au niveau plasmatique de LDL-ox (**Hypothèse 1**). Il a été prouvé, dans une étude récente, que les LDL-ox en circulation peuvent participer à la progression de la SA ¹⁵⁶. Donc, chez des patients atteints de SA et de préHT nous pouvons croire que le stress oxydatif plus élevé contribue fortement à la progression plus rapide de la maladie.

D'autre part, l'étude que nous avons conduite nous a permis d'explorer les liens existants entre l'activité biologique inflammatoire des lésions de SA et les facteurs déterminants qui sont impliqués dans la régulation de la PA. Notre deuxième hypothèse proposait que les LDL-ox soient associés à l'augmentation de l'inflammation de la valve aortique chez des patients préHT. Il a été confirmé que la PA est liée à l'inflammation dans la valve indirectement par une association entre les LDL-ox plasmatiques et un

marqueur inflammatoire important dans la SA: le TNF- α (**Hypothèse #2**). Il est connu que dans la SA, les LDL-ox via leur interaction avec les macrophages peuvent activer la voie de production du TNF- α , une cytokine inflammatoire importante dans la progression de la SA. En deuxième lieu, l'adiponectine était significativement abaissée chez les individus avec préHT, suggérant qu'un niveau plus bas d'adiponectine puisse participer à la régulation de la PA chez des patients NT et préHT. De façon intéressante, nous avons trouvé que le tour de taille était inversement corrélé au niveau d'adiponectine et positivement avec le niveau d'AGT. Dans la littérature, il a été établi qu'une réduction des niveaux d'adiponectine promeut la dysfonction endothéliale, laquelle participe à l'état d'hypertension. L'activation du SRA est aussi documentée comme un processus responsable de la production de radicaux libres qui sont impliqués dans l'hypertension. Ce qui attire notre attention est la relation du SRA, de l'adiponectine et du tour de taille. Dans notre population avec préHT, l'obésité abdominale est prédominante ce qui pourrait être en partie responsable de l'activation du SRA et de la diminution de l'adiponectine. Il est évident que les meilleurs moyens de contrer les désordres métaboliques liés à l'obésité viscérale sont de changer notre mode de vie vers une alimentation saine et d'enrayer la sédentarité en faisant de l'exercice physique. Cependant, il faut se rendre à l'évidence et réaliser que la SA est une maladie semblable à l'athérosclérose qui est diagnostiquée le plus souvent à un âge avancé dans la vie. Il se peut alors que l'adoption tardive de saines habitudes de vie chez des personnes âgées soit difficile et ne soit pas suffisante pour ralentir le processus pathologique de la SA.

De plus, il est reconnu que des composants du SRA sont présents dans la valve aortique calcifiée. Il a été clairement démontré que les ECA ainsi que les récepteurs de type 1 de l'Ang II sont exprimés dans les feuillets de la valve aortique. Il est donc suspecté que le SRA serait impliqué dans la progression de la SA. En outre, le SRA est une voie qui contrôle la PA. Alors, il est raisonnable de croire que le SRA est activé dans les valves aortiques calcifiées de patients préHT et pourrait participer au processus inflammatoire et au remodelage de la valve. En effet, nous avons documenté une association significative entre les niveaux plasmatiques d'Ang II, le tour de taille et l'expression valvulaire de cytokines telles que l'IL-6 et le TNF- α (**Hypothèse #2**).

À la lumière de ces nouvelles découvertes, il est important de mettre en évidence que l'inflammation dans la valve aortique, un marqueur de l'activité de la maladie, est associée à une augmentation de l'activité de SRA, du stress oxydatif et de l'obésité viscérale. Ces faits supportent que la prise en charge de la préHT et de l'obésité viscérale pourraient diminuer l'inflammation de la valve aortique et ainsi ralentir la progression de la SA. L'utilisation des inhibiteurs des ECA a été documentée dans une étude rétrospective comme étant responsable d'une diminution de la calcification de la valve aortique de patients avec SA ¹⁷⁸. Cependant, un autre article a établi que l'utilisation de ce type de médicament ne réduirait pas la progression de la SA mesurée par échocardiographie ¹⁷⁹. Par contre, il existe une autre classe de médicaments, les ARA, qui sont capables de bloquer le SRA et sont utiles spécialement chez les patients hypertendus. D'ailleurs, un travail sur un modèle de lapins hypercholestérolémique traités aux ARA a révélé une diminution des phénomènes athérosclérotiques dans la valve aortique ²⁸⁶. De plus, nous avons soumis un article dans la revue *American Journal of Cardiology* qui confirme que les patients avec SA et qui sont sous ARA ont un poids ainsi qu'un remodelage moins élevé de leur valve. Bien entendu, un essai prospectif avec un grand nombre de patients serait nécessaire pour vérifier l'effet de la prise d'ARA sur la progression de la SA car à ce jour ceci n'a pas encore été fait.

Aucun traitement médical n'est efficace afin de contrer l'évolution naturelle de la SA. Il y a donc un besoin urgent d'études qui permettraient de découvrir un traitement pour la SA. Notre étude a donc permis de mettre en évidence la nécessité d'étudier l'effet de médicaments anti-oxydants et bloquant le SRA. Il ne faut pas oublier que la préHT et la SA sont souvent associées à un état d'obésité viscérale. Alors, bien avant l'approche pharmaceutique, il est important d'encourager un changement du mode de vie des patients.

Bibliographie

- (1) Otto CM, Kuusisto J, Reichenbach DD, Gown AM, O'Brien KD. Characterization of the early lesion of 'degenerative' valvular aortic stenosis. Histological and immunohistochemical studies. *Circulation* 1994 August;90(2):844-53.
- (2) Olsson M, Dalsgaard CJ, Haegerstrand A, Rosenqvist M, Ryden L, Nilsson J. Accumulation of T lymphocytes and expression of interleukin-2 receptors in nonrheumatic stenotic aortic valves. *J Am Coll Cardiol* 1994 April;23(5):1162-70.
- (3) Olsson M, Rosenqvist M, Nilsson J. Expression of HLA-DR antigen and smooth muscle cell differentiation markers by valvular fibroblasts in degenerative aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 1994 December;24(7):1664-71.
- (4) Mohler ER, III, Adam LP, McClelland P, Graham L, Hathaway DR. Detection of osteopontin in calcified human aortic valves. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997 March;17(3):547-52.
- (5) O'Brien KD, Kuusisto J, Reichenbach DD et al. Osteopontin is expressed in human aortic valvular lesions. *Circulation* 1995 October 15;92(8):2163-8.
- (6) Gotoh T, Kuroda T, Yamasawa M et al. Correlation between lipoprotein(a) and aortic valve sclerosis assessed by echocardiography (the JMS Cardiac Echo and Cohort Study). *Am J Cardiol* 1995 November 1;76(12):928-32.
- (7) Aronow WS, Schwartz KS, Koenigsberg M. Correlation of serum lipids, calcium, and phosphorus, diabetes mellitus and history of systemic hypertension with presence or absence of calcified or thickened aortic cusps or root in elderly patients. *Am J Cardiol* 1987 April 15;59(9):998-9.
- (8) Mohler ER, Sheridan MJ, Nichols R, Harvey WP, Waller BF. Development and progression of aortic valve stenosis: atherosclerosis risk factors--a causal relationship? A clinical morphologic study. *Clin Cardiol* 1991 December;14(12):995-9.
- (9) Hoagland PM, Cook EF, Flatley M, Walker C, Goldman L. Case-control analysis of risk factors for presence of aortic stenosis in adults (age 50 years or older). *Am J Cardiol* 1985 March 1;55(6):744-7.
- (10) Deutscher S, Rockette HE, Krishnaswami V. Diabetes and hypercholesterolemia among patients with calcific aortic stenosis. *J Chronic Dis* 1984;37(5):407-15.
- (11) Stewart BF, Siscovick D, Lind BK et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol* 1997 March 1;29(3):630-4.

- (12) Zezulka A, Mackinnon J, Beevers DG. Hypertension in aortic valve disease and its response to valve replacement. *Postgrad Med J* 1992 March;68(797):180-5.
- (13) Freeman RV, Otto CM. Spectrum of calcific aortic valve disease: pathogenesis, disease progression, and treatment strategies. *Circulation* 2005 June 21;111(24):3316-26.
- (14) Christen T, Trindade PT, Lerch R. Sténose aortique valvulaire chez l'adulte. *Forum med Suisse* 2006;6:626-32.
- (15) Shavelle D, Otto CM, Crawford MH, Dimarco JP. Aortic valve diseases: Aortic Stenosis. *Cardiology* 2000.
- (16) Goldbarg SH, Elmariah S, Miller MA, Fuster V. Insights into degenerative aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol* 2007 September 25;50(13):1205-13.
- (17) Contrepois A. Towards a history of infective endocarditis. *Med Hist* 1996 January;40(1):25-54.
- (18) Rajamannan NM, Gersh B, Bonow RO. Calcific aortic stenosis: from bench to the bedside--emerging clinical and cellular concepts. *Heart* 2003 July;89(7):801-5.
- (19) O'Brien KD. Pathogenesis of calcific aortic valve disease: a disease process comes of age (and a good deal more). *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006 August;26(8):1721-8.
- (20) Roberts WC, Ko JM. Frequency by decades of unicuspid, bicuspid, and tricuspid aortic valves in adults having isolated aortic valve replacement for aortic stenosis, with or without associated aortic regurgitation. *Circulation* 2005 February 22;111(7):920-5.
- (21) Lindroos M, Kupari M, Heikkila J, Tilvis R. Prevalence of aortic valve abnormalities in the elderly: an echocardiographic study of a random population sample. *J Am Coll Cardiol* 1993 April;21(5):1220-5.
- (22) Stewart BF, Siscovick D, Lind BK et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol* 1997 March 1;29(3):630-4.
- (23) Otto CM, Lind BK, Kitzman DW, Gersh BJ, Siscovick DS. Association of aortic-valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly. *N Engl J Med* 1999 July 15;341(3):142-7.
- (24) Iung B, Baron G, Butchart EG et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J* 2003 July;24(13):1231-43.

- (25) Cripe L, Andelfinger G, Martin LJ, Shooner K, Benson DW. Bicuspid aortic valve is heritable. *J Am Coll Cardiol* 2004 July 7;44(1):138-43.
- (26) Lewin MB, Otto CM. The bicuspid aortic valve: adverse outcomes from infancy to old age. *Circulation* 2005 February 22;111(7):832-4.
- (27) Nightingale AK, Horowitz JD. Aortic sclerosis: not an innocent murmur but a marker of increased cardiovascular risk. *Heart* 2005 November;91(11):1389-93.
- (28) Hsu SY, Hsieh IC, Chang SH, Wen MS, Hung KC. Aortic valve sclerosis is an echocardiographic indicator of significant coronary disease in patients undergoing diagnostic coronary angiography. *Int J Clin Pract* 2005 January;59(1):72-7.
- (29) Chandra HR, Goldstein JA, Choudhary N et al. Adverse outcome in aortic sclerosis is associated with coronary artery disease and inflammation. *J Am Coll Cardiol* 2004 January 21;43(2):169-75.
- (30) Di Matteo J, Vacheron A. Pathologies vasculaires. *Cardiologie Expansion scientifique française* 1987.
- (31) Otto CM. Aortic stenosis. Clinical evaluation and optimal timing of surgery. *Cardiol Clin* 1998;16:353-73.
- (32) Ward C. Clinical significance of the bicuspid aortic valve. *Heart* 2000 January;83(1):81-5.
- (33) Carapetis JR, Steer AC, Mulholland EK, Weber M. The global burden of group A streptococcal diseases. *Lancet Infect Dis* 2005 November;5(11):685-94.
- (34) Di Matteo J, Vacheron A. Pathologies vasculaires. *Cardiologie Expansion scientifique française* 1987.
- (35) O'Brien KD, Reichenbach DD, Marcovina SM, Kuusisto J, Alpers CE, Otto CM. Apolipoproteins B, (a), and E accumulate in the morphologically early lesion of 'degenerative' valvular aortic stenosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996 April;16(4):523-32.
- (36) Olsson M, Thyberg J, Nilsson J. Presence of oxidized low density lipoprotein in nonrheumatic stenotic aortic valves. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999 May;19(5):1218-22.
- (37) Wallby L, Janerot-Sjoberg B, Steffensen T, Broqvist M. T lymphocyte infiltration in non-rheumatic aortic stenosis: a comparative descriptive study between tricuspid and bicuspid aortic valves. *Heart* 2002 October;88(4):348-51.
- (38) Thubrikar MJ, Deck JD, Aouad J, Chen JM. Intramural stress as a causative factor in atherosclerotic lesions of the aortic valve. *Atherosclerosis* 1985 June;55(3):299-311.

- (39) McDonald PC, Wilson JE, McNeill S et al. The challenge of defining normality for human mitral and aortic valves: geometrical and compositional analysis. *Cardiovasc Pathol* 2002 July;11(4):193-209.
- (40) Lin SL, Liu CP, Young ST, Lin M, Chiou CW. Age-related changes in aortic valve with emphasis on the relation between pressure loading and thickened leaflets of the aortic valves. *Int J Cardiol* 2005 September 1;103(3):272-9.
- (41) Horstkotte D, Loogen F. The natural history of aortic valve stenosis. *Eur Heart J* 1988 April;9 Suppl E:57-64.
- (42) Lung B, Gohlke-Barwolf C, Tornos P, Tribouiloy C, Hall R, Butchart E. Recommendations on the management of the asymptomatic patients with valvular heart disease. *Eur Heart J* 2002;23:1252-66.
- (43) Bonow RO, Carabello BA, Kanu C et al. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists: endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2006 August 1;114(5):e84-231.
- (44) Otto CM, Pearlman AS, Gardner CL. Hemodynamic progression of aortic stenosis in adults assessed by Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1989 March 1;13(3):545-50.
- (45) Roger VL, Tajik AJ, Bailey KR, Oh JK, Taylor CL, Seward JB. Progression of aortic stenosis in adults: new appraisal using Doppler echocardiography. *Am Heart J* 1990 February;119(2 Pt 1):331-8.
- (46) Brener SJ, Duffy CI, Thomas JD, Stewart WJ. Progression of aortic stenosis in 394 patients: relation to changes in myocardial and mitral valve dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1995 February;25(2):305-10.
- (47) Faggiano P, Aurigemma GP, Rusconi C, Gaasch WH. Progression of valvular aortic stenosis in adults: literature review and clinical implications. *Am Heart J* 1996 August;132(2 Pt 1):408-17.
- (48) Garg V, Muth AN, Ransom JF et al. Mutations in NOTCH1 cause aortic valve disease. *Nature* 2005 September 8;437(7056):270-4.
- (49) Ortlepp JR, Lauscher J, Hoffmann R, Hanrath P, Joost HG. The vitamin D receptor gene variant is associated with the prevalence of type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease. *Diabet Med* 2001 October;18(10):842-5.

- (50) Avakian SD, nnicchino-Bizzacchi JM, Grinberg M, Ramires JA, Mansura AP. Apolipoproteins AI, B, and E polymorphisms in severe aortic valve stenosis. *Clin Genet* 2001 November;60(5):381-4.
- (51) Jian B, Narula N, Li QY, Mohler ER, III, Levy RJ. Progression of aortic valve stenosis: TGF-beta1 is present in calcified aortic valve cusps and promotes aortic valve interstitial cell calcification via apoptosis. *Ann Thorac Surg* 2003 February;75(2):457-65.
- (52) Kaden JJ, Kilic R, Sarikoc A et al. Tumor necrosis factor alpha promotes an osteoblast-like phenotype in human aortic valve myofibroblasts: a potential regulatory mechanism of valvular calcification. *Int J Mol Med* 2005 November;16(5):869-72.
- (53) O'Brien KD, Shavelle DM, Caulfield MT et al. Association of angiotensin-converting enzyme with low-density lipoprotein in aortic valvular lesions and in human plasma. *Circulation* 2002 October 22;106(17):2224-30.
- (54) O'Brien KD, Shavelle DM, Caulfield MT et al. Association of angiotensin-converting enzyme with low-density lipoprotein in aortic valvular lesions and in human plasma. *Circulation* 2002 October 22;106(17):2224-30.
- (55) Helske S, Lindstedt KA, Laine M et al. Induction of local angiotensin II-producing systems in stenotic aortic valves. *J Am Coll Cardiol* 2004 November 2;44(9):1859-66.
- (56) Chalajour F, Treede H, Ebrahimnejad A, Lauke H, Reichenspurner H, Ergun S. Angiogenic activation of valvular endothelial cells in aortic valve stenosis. *Exp Cell Res* 2004 August 15;298(2):455-64.
- (57) Mohler ER, III, Gannon F, Reynolds C, Zimmerman R, Keane MG, Kaplan FS. Bone formation and inflammation in cardiac valves. *Circulation* 2001 March 20;103(11):1522-8.
- (58) Rosenhek R, Binder T, Porenta G et al. Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis. *N Engl J Med* 2000 August 31;343(9):611-7.
- (59) Kaden JJ, Bickelhaupt S, Grobholz R et al. Receptor activator of nuclear factor kappaB ligand and osteoprotegerin regulate aortic valve calcification. *J Mol Cell Cardiol* 2004 January;36(1):57-66.
- (60) Rajamannan NM, Subramaniam M, Caira F, Stock SR, Spelsberg TC. Atorvastatin inhibits hypercholesterolemia-induced calcification in the aortic valves via the Lrp5 receptor pathway. *Circulation* 2005 August 30;112(9 Suppl):I229-I234.
- (61) Caira FC, Stock SR, Gleason TG et al. Human degenerative valve disease is associated with up-regulation of low-density lipoprotein receptor-related protein 5 receptor-mediated bone formation. *J Am Coll Cardiol* 2006 April 18;47(8):1707-12.

- (62) O'Brien KD, Shavelle DM, Caulfield MT et al. Association of angiotensin-converting enzyme with low-density lipoprotein in aortic valvular lesions and in human plasma. *Circulation* 2002 October 22;106(17):2224-30.
- (63) Helske S, Syvaranta S, Kupari M et al. Possible role for mast cell-derived cathepsin G in the adverse remodelling of stenotic aortic valves. *Eur Heart J* 2006 June;27(12):1495-504.
- (64) Helske S, Laine M, Kupari M et al. Increased expression of profibrotic neutral endopeptidase and bradykinin type 1 receptors in stenotic aortic valves. *Eur Heart J* 2007 August;28(15):1894-903.
- (65) Kaden JJ, Dempfle CE, Kilic R et al. Influence of receptor activator of nuclear factor kappa B on human aortic valve myofibroblasts. *Exp Mol Pathol* 2005 February;78(1):36-40.
- (66) O'Brien KD, Kuusisto J, Reichenbach DD et al. Osteopontin is expressed in human aortic valvular lesions. *Circulation* 1995 October 15;92(8):2163-8.
- (67) Srivatsa SS, Harrity PJ, Maercklein PB et al. Increased cellular expression of matrix proteins that regulate mineralization is associated with calcification of native human and porcine xenograft bioprosthetic heart valves. *J Clin Invest* 1997 March 1;99(5):996-1009.
- (68) Satta J, Melkko J, Pollanen R et al. Progression of human aortic valve stenosis is associated with tenascin-C expression. *J Am Coll Cardiol* 2002 January 2;39(1):96-101.
- (69) Rajamannan NM, Subramaniam M, Rickard D et al. Human aortic valve calcification is associated with an osteoblast phenotype. *Circulation* 2003 May 6;107(17):2181-4.
- (70) Mohler ER, III, Chawla MK, Chang AW et al. Identification and characterization of calcifying valve cells from human and canine aortic valves. *J Heart Valve Dis* 1999 May;8(3):254-60.
- (71) Kaden JJ, Kilic R, Sarikoc A et al. Tumor necrosis factor alpha promotes an osteoblast-like phenotype in human aortic valve myofibroblasts: a potential regulatory mechanism of valvular calcification. *Int J Mol Med* 2005 November;16(5):869-72.
- (72) Raisz LG. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects. *J Clin Invest* 2005 December;115(12):3318-25.
- (73) Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature* 2003 May 15;423(6937):337-42.

- (74) Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR et al. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell* 1997 April 18;89(2):309-19.
- (75) Hofbauer LC, Shui C, Riggs BL et al. Effects of immunosuppressants on receptor activator of NF-kappaB ligand and osteoprotegerin production by human osteoblastic and coronary artery smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2001 January 12;280(1):334-9.
- (76) Min H, Morony S, Sarosi I et al. Osteoprotegerin reverses osteoporosis by inhibiting endosteal osteoclasts and prevents vascular calcification by blocking a process resembling osteoclastogenesis. *J Exp Med* 2000 August 21;192(4):463-74.
- (77) Shea CM, Edgar CM, Einhorn TA, Gerstenfeld LC. BMP treatment of C3H10T1/2 mesenchymal stem cells induces both chondrogenesis and osteogenesis. *J Cell Biochem* 2003 December 15;90(6):1112-27.
- (78) Shin V, Zebboudj AF, Bostrom K. Endothelial cells modulate osteogenesis in calcifying vascular cells. *J Vasc Res* 2004 March;41(2):193-201.
- (79) Dhore CR, Cleutjens JP, Lutgens E et al. Differential expression of bone matrix regulatory proteins in human atherosclerotic plaques. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001 December;21(12):1998-2003.
- (80) Csiszar A, Smith KE, Koller A, Kaley G, Edwards JG, Ungvari Z. Regulation of bone morphogenetic protein-2 expression in endothelial cells: role of nuclear factor-kappaB activation by tumor necrosis factor-alpha, H2O2, and high intravascular pressure. *Circulation* 2005 May 10;111(18):2364-72.
- (81) Sorescu GP, Song H, Tressel SL et al. Bone morphogenic protein 4 produced in endothelial cells by oscillatory shear stress induces monocyte adhesion by stimulating reactive oxygen species production from a nox1-based NADPH oxidase. *Circ Res* 2004 October 15;95(8):773-9.
- (82) Johnson RC, Leopold JA, Loscalzo J. Vascular calcification: pathobiological mechanisms and clinical implications. *Circ Res* 2006 November 10;99(10):1044-59.
- (83) Vermeer C. Gamma-carboxyglutamate-containing proteins and the vitamin K-dependent carboxylase. *Biochem J* 1990 March 15;266(3):625-36.
- (84) El-Maadawy, Kaartinen MT, Schinke T, Murshed M, Karsenty G. Cartilage formation and calcification of arteries of mice lacking matrix Gla protein. *Connect Tissue Res* 2003;44:272-8.
- (85) Bostrom K, Tsao D, Shen S, Wang Y, Demer LL. Matrix GLA protein modulates differentiation induced by bone morphogenetic protein-2 in C3H10T1/2 cells. *J Biol Chem* 2001 April 27;276(17):14044-52.

- (86) Zebboudj AF, Imura M, Bostrom K. Matrix GLA protein, a regulatory protein for bone morphogenetic protein-2. *J Biol Chem* 2002 February 8;277(6):4388-94.
- (87) Newman B, Gigout LI, Sudre L, Grant ME, Wallis GA. Coordinated expression of matrix Gla protein is required during endochondral ossification for chondrocyte survival. *J Cell Biol* 2001 August 6;154(3):659-66.
- (88) Young MF, Kerr JM, Ibaraki K, Heegaard AM, Robey PG. Structure, expression, and regulation of the major noncollagenous matrix proteins of bone. *Clin Orthop Relat Res* 1992 August;(281):275-94.
- (89) Lane TF, Sage EH. The biology of SPARC, a protein that modulates cell-matrix interactions. *FASEB J* 1994 February;8(2):163-73.
- (90) Heiss A, DuChesne A, Denecke B et al. Structural basis of calcification inhibition by alpha 2-HS glycoprotein/fetuin-A. Formation of colloidal calciprotein particles. *J Biol Chem* 2003 April 11;278(15):13333-41.
- (91) Ketteler M, Bongartz P, Westenfeld R et al. Association of low fetuin-A (AHSG) concentrations in serum with cardiovascular mortality in patients on dialysis: a cross-sectional study. *Lancet* 2003 March 8;361(9360):827-33.
- (92) Guzman RJ. Chapter 8. Clinical, cellular, and molecular aspects of arterial calcification. *J vasc Surg* 2009;45:57A-63A.
- (93) Helske S, Syvaranta S, Kupari M et al. Possible role for mast cell-derived cathepsin G in the adverse remodelling of stenotic aortic valves. *Eur Heart J* 2006 June;27(12):1495-504.
- (94) Aikawa E, Aikawa M, Libby P et al. Arterial and aortic valve calcification abolished by elastolytic cathepsin S deficiency in chronic renal disease. *Circulation* 2009 April 7;119(13):1785-94.
- (95) Edep ME, Shirani J, Wolf P, Brown DL. Matrix metalloproteinase expression in nonrheumatic aortic stenosis. *Cardiovasc Pathol* 2000 September;9(5):281-6.
- (96) Qin X, Corriere MA, Matrisian LM, Guzman RJ. Matrix metalloproteinase inhibition attenuates aortic calcification. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006 July;26(7):1510-6.
- (97) Jian B, Jones PL, Li Q, Mohler ER, III, Schoen FJ, Levy RJ. Matrix metalloproteinase-2 is associated with tenascin-C in calcific aortic stenosis. *Am J Pathol* 2001 July;159(1):321-7.
- (98) Sporn MB, Roberts AB, Wakefield LM, de CB. Some recent advances in the chemistry and biology of transforming growth factor-beta. *J Cell Biol* 1987 September;105(3):1039-45.

- (99) Warren BA, Yong JL. Calcification of the aortic valve: its progression and grading. *Pathology* 1997 November;29(4):360-8.
- (100) Ghaisas NK, Foley JB, O'Briain DS, Crean P, Kelleher D, Walsh M. Adhesion molecules in nonrheumatic aortic valve disease: endothelial expression, serum levels and effects of valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 2000 December;36(7):2257-62.
- (101) Gearing AJ, Newman W. Circulating adhesion molecules in disease. *Immunol Today* 1993 October;14(10):506-12.
- (102) Nagase H, Woessner JF, Jr. Matrix metalloproteinases. *J Biol Chem* 1999 July 30;274(31):21491-4.
- (103) Kaden JJ, Dempfle CE, Grobholz R et al. Inflammatory regulation of extracellular matrix remodeling in calcific aortic valve stenosis. *Cardiovasc Pathol* 2005 March;14(2):80-7.
- (104) Soini Y, Salo T, Satta J. Angiogenesis is involved in the pathogenesis of nonrheumatic aortic valve stenosis. *Hum Pathol* 2003 August;34(8):756-63.
- (105) Kaden JJ, Dempfle CE, Grobholz R et al. Interleukin-1 beta promotes matrix metalloproteinase expression and cell proliferation in calcific aortic valve stenosis. *Atherosclerosis* 2003 October;170(2):205-11.
- (106) Galli SJ. New insights into "the riddle of the mast cells": microenvironmental regulation of mast cell development and phenotypic heterogeneity. *Lab Invest* 1990 January;62(1):5-33.
- (107) Weber KT, Swamynathan SK, Guntaka RV, Sun Y. Angiotensin II and extracellular matrix homeostasis. *Int J Biochem Cell Biol* 1999 March;31(3-4):395-403.
- (108) O'Brien KD, Shavelle DM, Caulfield MT et al. Association of angiotensin-converting enzyme with low-density lipoprotein in aortic valvular lesions and in human plasma. *Circulation* 2002 October 22;106(17):2224-30.
- (109) Helske S, Syväranta S, Kupari M, Lappalainen J. Possible role for mast cell-derived cathepsin G in the adverse remodelling of stenotic aortic valves. *Eur Heart J* 2006;27(12):1495-504.
- (110) Yoffe JR, Taylor DJ, Wooley DE. Mast cell products stimulate collagenase and prostaglandin E production by cultures of adherent rheumatoid synovial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1984;122:270-6.
- (111) Yoffe JR, Taylor DJ, Woolley D. Mast-cell products and heparin stimulate the production of mononuclear-cell factor by cultured human monocyte/macrophages. *Biochem J* 1985;230:83-8.

- (112) Arend WP, Dayer JM. Inhibition of the production and effects of interleukin-1 and tumor necrosis factor alpha in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995 February;38(2):151-60.
- (113) Jovinge S, Ares MP, Kallin B, Nilsson J. Human monocytes/macrophages release TNF-alpha in response to Ox-LDL. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996 December;16(12):1573-9.
- (114) Kaden JJ, Kilic R, Sarikoc A et al. Tumor necrosis factor alpha promotes an osteoblast-like phenotype in human aortic valve myofibroblasts: a potential regulatory mechanism of valvular calcification. *Int J Mol Med* 2005 November;16(5):869-72.
- (115) Sonnenberg GE, Krakower GR, Kissebah AH. A novel pathway to the manifestations of metabolic syndrome. *Obes Res* 2004 February;12(2):180-6.
- (116) Myers GL, Rifai N, Tracy RP et al. CDC/AHA Workshop on Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease: Application to Clinical and Public Health Practice: report from the laboratory science discussion group. *Circulation* 2004 December 21;110(25):e545-e549.
- (117) Galante A, Pietroiusti A, Vellini M et al. C-reactive protein is increased in patients with degenerative aortic valvular stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2001 October;38(4):1078-82.
- (118) Sanchez PL, Santos JL, Kaski JC et al. Relation of circulating C-reactive protein to progression of aortic valve stenosis. *Am J Cardiol* 2006 January 1;97(1):90-3.
- (119) Gunduz H, Akdemir R, Binak E, Tamer A, Keser N, Uyan C. Can serum lipid and CRP levels predict the "severity" of aortic valve stenosis? *Acta Cardiol* 2003 August;58(4):321-6.
- (120) Gerber IL, Stewart RA, Hammett CJ et al. Effect of aortic valve replacement on c-reactive protein in nonrheumatic aortic stenosis. *Am J Cardiol* 2003 November 1;92(9):1129-32.
- (121) Skowasch D, Schrempf S, Preusse CJ et al. Tissue resident C reactive protein in degenerative aortic valves: correlation with serum C reactive protein concentrations and modification by statins. *Heart* 2006 April;92(4):495-8.
- (122) Venugopal SK, Devaraj S, Yuhanna I, Shaul P, Jialal I. Demonstration that C-reactive protein decreases eNOS expression and bioactivity in human aortic endothelial cells. *Circulation* 2002 September 17;106(12):1439-41.
- (123) Venugopal SK, Devaraj S, Jialal I. C-reactive protein decreases prostacyclin release from human aortic endothelial cells. *Circulation* 2003 October 7;108(14):1676-8.

- (124) Pasceri V, Cheng JS, Willerson JT, Yeh ET. Modulation of C-reactive protein-mediated monocyte chemoattractant protein-1 induction in human endothelial cells by anti-atherosclerosis drugs. *Circulation* 2001 May 29;103(21):2531-4.
- (125) Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* 2000 October 31;102(18):2165-8.
- (126) Berliner JA, Territo MC, Sevanian A et al. Minimally modified low density lipoprotein stimulates monocyte endothelial interactions. *J Clin Invest* 1990 April;85(4):1260-6.
- (127) Sarig S, Weiss TA, Katz I et al. Detection of cholesterol associated with calcium mineral using confocal fluorescence microscopy. *Lab Invest* 1994 November;71(5):782-7.
- (128) Hirsch D, Azoury R, Sarig S, Kruth HS. Colocalization of cholesterol and hydroxyapatite in human atherosclerotic lesions. *Calcif Tissue Int* 1993 February;52(2):94-8.
- (129) Parhami F, Morrow AD, Balucan J et al. Lipid oxidation products have opposite effects on calcifying vascular cell and bone cell differentiation. A possible explanation for the paradox of arterial calcification in osteoporotic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997 April;17(4):680-7.
- (130) Grundy S. Cholesterol and Atherosclerosis- Diagnosis and Treatment. *Lippincott* 1990.
- (131) Wight TN. Cell biology of arterial proteoglycans. *Arteriosclerosis* 1989 January;9(1):1-20.
- (132) Olsson U, Camejo G, Hurt-Camejo E, Elfsber K, Wiklund O, Bondjers G. Possible functional interactions of apolipoprotein B-100 segments that associate with cell proteoglycans and the ApoB/E receptor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997 January;17(1):149-55.
- (133) Blair A, Shaul PW, Yuhanna IS, Conrad PA, Smart EJ. Oxidized low density lipoprotein displaces endothelial nitric-oxide synthase (eNOS) from plasmalemmal caveolae and impairs eNOS activation. *J Biol Chem* 1999 November 5;274(45):32512-9.
- (134) Smart EJ, Anderson RG. Alterations in membrane cholesterol that affect structure and function of caveolae. *Methods Enzymol* 2002;353:131-9.
- (135) Pritchard KA, Ackerman AW, Ou J et al. Native low-density lipoprotein induces endothelial nitric oxide synthase dysfunction: role of heat shock protein 90 and caveolin-1. *Free Radic Biol Med* 2002 July 1;33(1):52-62.

- (136) Tribble DL, Holl LG, Wood PD, Krauss RM. Variations in oxidative susceptibility among six low density lipoprotein subfractions of differing density and particle size. *Atherosclerosis* 1992 April;93(3):189-99.
- (137) Bjornheden T, Babyi A, Bondjers G, Wiklund O. Accumulation of lipoprotein fractions and subfractions in the arterial wall, determined in an in vitro perfusion system. *Atherosclerosis* 1996 June;123(1-2):43-56.
- (138) Nicholls S, Lundman P. The emerging role of lipoproteins in atherogenesis: beyond LDL cholesterol. *Semin Vasc Med* 2004 May;4(2):187-95.
- (139) Lamarche B, Despres JP, Moorjani S, Cantin B, Dagenais GR, Lupien PJ. Prevalence of dyslipidemic phenotypes in ischemic heart disease (prospective results from the Quebec Cardiovascular Study). *Am J Cardiol* 1995 June 15;75(17):1189-95.
- (140) Mohty D, Pibarot P, Despres JP et al. Association between plasma LDL particle size, valvular accumulation of oxidized LDL, and inflammation in patients with aortic stenosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008 January;28(1):187-93.
- (141) Osterud B, Bjorklid E. Role of monocytes in atherogenesis. *Physiol Rev* 2003 October;83(4):1069-112.
- (142) Stocker R, Keane JF, Jr. Role of oxidative modifications in atherosclerosis. *Physiol Rev* 2004 October;84(4):1381-478.
- (143) Parthasarathy S, Santanam N, Ramachandran S, Meilhac O. Oxidants and antioxidants in atherogenesis. An appraisal. *J Lipid Res* 1999 December;40(12):2143-57.
- (144) Mashima R, Witting PK, Stocker R. Oxidants and antioxidants in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 2001 August;12(4):411-8.
- (145) Brown MS, Goldstein JL. Lipoprotein metabolism in the macrophage: implications for cholesterol deposition in atherosclerosis. *Annu Rev Biochem* 1983;52:223-61.
- (146) Siebenlist U, Franzoso G, Brown K. Structure, regulation and function of NF-kappa B. *Annu Rev Cell Biol* 1994;10:405-55.
- (147) Hulthe J, Fagerberg B. Circulating oxidized LDL is associated with subclinical atherosclerosis development and inflammatory cytokines (AIR Study). *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002 July 1;22(7):1162-7.
- (148) Metso S, Loimaala A, Mercuri MF et al. Circulating oxidized low-density lipoprotein and common carotid artery intima-media thickness in a random sample of middle-aged men. *J Biomed Sci* 2004 May;11(3):356-61.

- (149) Meisinger C, Baumert J, Khuseyinova N, Loewel H, Koenig W. Plasma oxidized low-density lipoprotein, a strong predictor for acute coronary heart disease events in apparently healthy, middle-aged men from the general population. *Circulation* 2005 August 2;112(5):651-7.
- (150) Holvoet P, Mertens A, Verhamme P et al. Circulating oxidized LDL is a useful marker for identifying patients with coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001 May;21(5):844-8.
- (151) Toshima S, Hasegawa A, Kurabayashi M et al. Circulating oxidized low density lipoprotein levels. A biochemical risk marker for coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000 October;20(10):2243-7.
- (152) Suzuki T, Kohno H, Hasegawa A et al. Diagnostic implications of circulating oxidized low density lipoprotein levels as a biochemical risk marker of coronary artery disease. *Clin Biochem* 2002 July;35(5):347-53.
- (153) Sigurdardottir V, Fagerberg B, Hulthe J. Circulating oxidized low-density lipoprotein (LDL) is associated with risk factors of the metabolic syndrome and LDL size in clinically healthy 58-year-old men (AIR study). *J Intern Med* 2002 November;252(5):440-7.
- (154) Nishi K, Itabe H, Uno M et al. Oxidized LDL in carotid plaques and plasma associates with plaque instability. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002 October 1;22(10):1649-54.
- (155) Ehara S, Ueda M, Naruko T et al. Pathophysiological role of oxidized low-density lipoprotein in plaque instability in coronary artery diseases. *J Diabetes Complications* 2002 January;16(1):60-4.
- (156) Cote C, Pibarot P, Despres JP et al. Association between circulating oxidised low-density lipoprotein and fibrocalcific remodelling of the aortic valve in aortic stenosis. *Heart* 2008 September;94(9):1175-80.
- (157) Cominacini L, Anselmi M, Garbin U et al. Enhanced plasma levels of oxidized low-density lipoprotein increase circulating nuclear factor-kappa B activation in patients with unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 2005 September 6;46(5):799-806.
- (158) von EA, Hersberger M, Rohrer L. Current understanding of the metabolism and biological actions of HDL. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2005 March;8(2):147-52.
- (159) Lewis GF, Rader DJ. New insights into the regulation of HDL metabolism and reverse cholesterol transport. *Circ Res* 2005 June 24;96(12):1221-32.
- (160) Shih DM, Gu L, Xia YR et al. Mice lacking serum paraoxonase are susceptible to organophosphate toxicity and atherosclerosis. *Nature* 1998 July 16;394(6690):284-7.

- (161) Hyka N, Dayer JM, Modoux C et al. Apolipoprotein A-I inhibits the production of interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha by blocking contact-mediated activation of monocytes by T lymphocytes. *Blood* 2001 April 15;97(8):2381-9.
- (162) Calabresi L, Rossoni G, Gomaschi M, Sisto F, Berti F, Franceschini G. High-density lipoproteins protect isolated rat hearts from ischemia-reperfusion injury by reducing cardiac tumor necrosis factor-alpha content and enhancing prostaglandin release. *Circ Res* 2003 February 21;92(3):330-7.
- (163) Cockerill GW, Rye KA, Gamble JR, Vadas MA, Barter PJ. High-density lipoproteins inhibit cytokine-induced expression of endothelial cell adhesion molecules. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995 November;15(11):1987-94.
- (164) Wadham C, Albanese N, Roberts J et al. High-density lipoproteins neutralize C-reactive protein proinflammatory activity. *Circulation* 2004 May 4;109(17):2116-22.
- (165) Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *JAMA* 2001 May 16;285(19):2481-5.
- (166) Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000 March 23;342(12):836-43.
- (167) Aronow WS, Schwartz KS, Koenigsberg M. Correlation of serum lipids, calcium, and phosphorus, diabetes mellitus and history of systemic hypertension with presence or absence of calcified or thickened aortic cusps or root in elderly patients. *Am J Cardiol* 1987 April 15;59(9):998-9.
- (168) Wilmshurst PT, Stevenson RN, Griffiths H, Lord JR. A case-control investigation of the relation between hyperlipidaemia and calcific aortic valve stenosis. *Heart* 1997 November;78(5):475-9.
- (169) Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 1996 October 3;335(14):1001-9.
- (170) Rajamannan NM, Subramaniam M, Springett M et al. Atorvastatin inhibits hypercholesterolemia-induced cellular proliferation and bone matrix production in the rabbit aortic valve. *Circulation* 2002 June 4;105(22):2660-5.
- (171) Rajamannan NM, Subramaniam M, Stock SR et al. Atorvastatin inhibits calcification and enhances nitric oxide synthase production in the hypercholesterolaemic aortic valve. *Heart* 2005 June;91(6):806-10.

- (172) Rajamannan NM, Subramaniam M, Caira F, Stock SR, Spelsberg TC. Atorvastatin inhibits hypercholesterolemia-induced calcification in the aortic valves via the Lrp5 receptor pathway. *Circulation* 2005 August 30;112(9 Suppl):I229-I234.
- (173) Drolet MC, Couet J, Arsenault M. Development of aortic valve sclerosis or stenosis in rabbits: role of cholesterol and calcium. *J Heart Valve Dis* 2008;17(4):381-7.
- (174) Aronow WS, Ahn C, Kronzon I, Goldman ME. Association of coronary risk factors and use of statins with progression of mild valvular aortic stenosis in older persons. *Am J Cardiol* 2001 September 15;88(6):693-5.
- (175) Novaro GM, Tiong IY, Pearce GL, Lauer MS, Sprecher DL, Griffin BP. Effect of hydroxymethylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors on the progression of calcific aortic stenosis. *Circulation* 2001 October 30;104(18):2205-9.
- (176) Pohle K, Maffert R, Ropers D et al. Progression of aortic valve calcification: association with coronary atherosclerosis and cardiovascular risk factors. *Circulation* 2001 October 16;104(16):1927-32.
- (177) Bellamy MF, Pellikka PA, Klarich KW, Tajik AJ, Enriquez-Sarano M. Association of cholesterol levels, hydroxymethylglutaryl coenzyme-A reductase inhibitor treatment, and progression of aortic stenosis in the community. *J Am Coll Cardiol* 2002 November 20;40(10):1723-30.
- (178) Shavelle DM, Takasu J, Budoff MJ, Mao S, Zhao XQ, O'Brien KD. HMG CoA reductase inhibitor (statin) and aortic valve calcium. *Lancet* 2002 March 30;359(9312):1125-6.
- (179) Rosenhek R, Rader F, Loho N et al. Statins but not angiotensin-converting enzyme inhibitors delay progression of aortic stenosis. *Circulation* 2004 September 7;110(10):1291-5.
- (180) Farmer JA. Pleiotropic effects of statins. *Curr Atheroscler Rep* 2000;2:208-17.
- (181) Cowell SJ, Newby DE, Prescott RJ et al. A randomized trial of intensive lipid-lowering therapy in calcific aortic stenosis. *N Engl J Med* 2005 June 9;352(23):2389-97.
- (182) Arishiro K, Hoshiga M, Negoro N et al. Angiotensin receptor-1 blocker inhibits atherosclerotic changes and endothelial disruption of the aortic valve in hypercholesterolemic rabbits. *J Am Coll Cardiol* 2007 April 3;49(13):1482-9.
- (183) Briand M, Lemieux I, Dumesnil JG et al. Metabolic syndrome negatively influences disease progression and prognosis in aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2006 June 6;47(11):2229-36.

- (184) Briand M, Pibarot P, Despres JP et al. Metabolic syndrome is associated with faster degeneration of bioprosthetic valves. *Circulation* 2006 July 4;114(1 Suppl):I512-I517.
- (185) Despres JP. Is visceral obesity the cause of the metabolic syndrome? *Ann Med* 2006;38(1):52-63.
- (186) Reaven GM. Role of insulin in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-607.
- (187) Despres JP. Health consequences of visceral obesity. *Ann Med* 2001 November;33(8):534-41.
- (188) Despres JP, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature* 2006 December 14;444(7121):881-7.
- (189) Fortuno A, Rodriguez A, Gomez-Ambrosi J, Fruhbeck G, Diez J. Adipose tissue as an endocrine organ: role of leptin and adiponectin in the pathogenesis of cardiovascular diseases. *J Physiol Biochem* 2003 March;59(1):51-60.
- (190) Carr MC, Brunzell JD. Abdominal obesity and dyslipidemia in the metabolic syndrome: importance of type 2 diabetes and familial combined hyperlipidemia in coronary artery disease risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 June;89(6):2601-7.
- (191) Matsuzawa Y. Adipocytokines and metabolic syndrome. *Semin Vasc Med* 2005 February;5(1):34-9.
- (192) Poirier P, Lemieux I, Mauriege P et al. Impact of waist circumference on the relationship between blood pressure and insulin: the Quebec Health Survey. *Hypertension* 2005 March;45(3):363-7.
- (193) Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R et al. Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med* 1987 August 6;317(6):350-7.
- (194) Bevilacqua S, Bonadonna R, Buzzigoli G et al. Acute elevation of free fatty acid levels leads to hepatic insulin resistance in obese subjects. *Metabolism* 1987 May;36(5):502-6.
- (195) de Jongh R, Serne EH, Ijzerman RG. Free fatty acid levels modulate microvascular function: relevance for obesity-associated insulin resistance, hypertension, and microangiopathy. *Diabetes* 2009;53:2873-82.
- (196) Zaman MA, Oparil S, Calhoun DA. Drugs targeting the renin-angiotensin-aldosterone system. *Nat Rev Drug Discov* 2002 August;1(8):621-36.
- (197) Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2004 December;114(12):1752-61.

- (198) Suganami T, Nishida J, Ogawa Y. A paracrine loop between adipocytes and macrophages aggravates inflammatory changes: role of free fatty acids and tumor necrosis factor alpha. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005 October;25(10):2062-8.
- (199) Mathieu P, Poirier P, Pibarot P, Lemieux I, Despres JP. Visceral obesity: the link among inflammation, hypertension, and cardiovascular disease. *Hypertension* 2009 April;53(4):577-84.
- (200) Lee DL, Leite R, Fleming C, Pollock JS, Webb RC, Brands MW. Hypertensive response to acute stress is attenuated in interleukin-6 knockout mice. *Hypertension* 2004 September;44(3):259-63.
- (201) Mazzolai L, Duchosal MA, Korber M et al. Endogenous angiotensin II induces atherosclerotic plaque vulnerability and elicits a Th1 response in ApoE^{-/-} mice. *Hypertension* 2004 September;44(3):277-82.
- (202) Shao J, Nangaku M, Miyata T et al. Imbalance of T-cell subsets in angiotensin II-infused hypertensive rats with kidney injury. *Hypertension* 2003 July;42(1):31-8.
- (203) DiBona GF. The sympathetic nervous system and hypertension: recent developments. *Hypertension* 2004 February;43(2):147-50.
- (204) Guyton AC. Textbook of medical physiology. 7th ed 1986.
- (205) Nishikimi T, Maeda N, Matsuoka H. The role of natriuretic peptides in cardioprotection. *Cardiovasc Res* 2006 February 1;69(2):318-28.
- (206) Tortora GJ-GS. Principe d'anatomie et de physiologie. 9e ed 2001.
- (207) Chung O, Unger T. [Angiotensin II receptor antagonists]. *Internist (Berl)* 1996 May;37(5):534-8.
- (208) Kim S, Iwao H. Molecular and cellular mechanisms of angiotensin II-mediated cardiovascular and renal diseases. *Pharmacol Rev* 2000 March;52(1):11-34.
- (209) Kaplan NM. Kaplan's Clinical Hypertension. 8th ed 1986.
- (210) Burt VL, Whelton P, Roccella EJ et al. Prevalence of hypertension in the US adult population. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1991. *Hypertension* 1995 March;25(3):305-13.
- (211) Joffres MR, Ghadirian P, Fodor JG, Petrasovits A, Chockalingam A, Hamet P. Awareness, treatment, and control of hypertension in Canada. *Am J Hypertens* 1997 October;10(10 Pt 1):1097-102.
- (212) Burt VL, Whelton P, Roccella EJ et al. Prevalence of hypertension in the US adult population. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1991. *Hypertension* 1995 March;25(3):305-13.

- (213) Kannel WB. Fifty years of Framingham Study contributions to understanding hypertension. *J Hum Hypertens* 2000 February;14(2):83-90.
- (214) Whitworth JA. 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens* 2003 November;21(11):1983-92.
- (215) Cifkova R, Erdine S, Fagard R et al. Practice guidelines for primary care physicians: 2003 ESH/ESC hypertension guidelines. *J Hypertens* 2003 October;21(10):1779-86.
- (216) Williams B, Poulter NR, Brown MJ et al. Guidelines for management of hypertension: report of the fourth working party of the British Hypertension Society, 2004-BHS IV. *J Hum Hypertens* 2004 March;18(3):139-85.
- (217) The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med* 1997 November 24;157(21):2413-46.
- (218) Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003 May 21;289(19):2560-72.
- (219) Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003 May 21;289(19):2560-72.
- (220) Whitworth JA. 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens* 2003 November;21(11):1983-92.
- (221) Hemmelgarn BR, Zarnke KB, Campbell NR et al. The 2004 Canadian Hypertension Education Program recommendations for the management of hypertension: Part I-- Blood pressure measurement, diagnosis and assessment of risk. *Can J Cardiol* 2004 January;20(1):31-40.
- (222) Williams B, Poulter NR, Brown MJ et al. Guidelines for management of hypertension: report of the fourth working party of the British Hypertension Society, 2004-BHS IV. *J Hum Hypertens* 2004 March;18(3):139-85.
- (223) Cifkova R, Erdine S, Fagard R et al. Practice guidelines for primary care physicians: 2003 ESH/ESC hypertension guidelines. *J Hypertens* 2003 October;21(10):1779-86.
- (224) Atilla K, Ramachandran SV. Prehypertension and risk of cardiovascular disease. *Expert rev cardiovasc ther* 2006;4(1):111-7.

- (225) Greenlund KJ, Croft JB, Mensah GA. Prevalence of heart disease and stroke risk factors in persons with prehypertension in the United States, 1999-2000. *Arch Intern Med* 2004 October 25;164(19):2113-8.
- (226) Wang Y, Wang QJ. The prevalence of prehypertension and hypertension among US adults according to the new joint national committee guidelines: new challenges of the old problem. *Arch Intern Med* 2004 October 25;164(19):2126-34.
- (227) Qureshi AI, Suri MF, Kirmani JF, Divani AA. Prevalence and trends of prehypertension and hypertension in United States: National Health and Nutrition Examination Surveys 1976 to 2000. *Med Sci Monit* 2005 September;11(9):CR403-CR409.
- (228) Vasani RS, Larson MG, Leip EP, Kannel WB, Levy D. Assessment of frequency of progression to hypertension in non-hypertensive participants in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet* 2001 November 17;358(9294):1682-6.
- (229) Vasani RS, Larson MG, Leip EP et al. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2001 November 1;345(18):1291-7.
- (230) Vasani RS, Larson MG, Leip EP, Kannel WB, Levy D. Assessment of frequency of progression to hypertension in non-hypertensive participants in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet* 2001 November 17;358(9294):1682-6.
- (231) Freitag MH, Vasani RS. What is normal blood pressure? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2003 May;12(3):285-92.
- (232) Kannel WB, Vasani RS, Levy D. Is the relation of systolic blood pressure to risk of cardiovascular disease continuous and graded, or are there critical values? *Hypertension* 2003 October;42(4):453-6.
- (233) Greenlund KJ, Croft JB, Mensah GA. Prevalence of heart disease and stroke risk factors in persons with prehypertension in the United States, 1999-2000. *Arch Intern Med* 2004 October 25;164(19):2113-8.
- (234) Wang Y, Wang QJ. The prevalence of prehypertension and hypertension among US adults according to the new joint national committee guidelines: new challenges of the old problem. *Arch Intern Med* 2004 October 25;164(19):2126-34.
- (235) Liszka HA, Mainous AG, III, King DE, Everett CJ, Egan BM. Prehypertension and cardiovascular morbidity. *Ann Fam Med* 2005 July;3(4):294-9.
- (236) Wang Y, Wang QJ. The prevalence of prehypertension and hypertension among US adults according to the new joint national committee guidelines: new challenges of the old problem. *Arch Intern Med* 2004 October 25;164(19):2126-34.

- (237) Greenlund KJ, Croft JB, Mensah GA. Prevalence of heart disease and stroke risk factors in persons with prehypertension in the United States, 1999-2000. *Arch Intern Med* 2004 October 25;164(19):2113-8.
- (238) Liszka HA, Mainous AG, III, King DE, Everett CJ, Egan BM. Prehypertension and cardiovascular morbidity. *Ann Fam Med* 2005 July;3(4):294-9.
- (239) King DE, Egan BM, Mainous AG, III, Geesey ME. Elevation of C-reactive protein in people with prehypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2004 October;6(10):562-8.
- (240) Chrysohoou C, Pitsavos C, Panagiotakos DB, Skoumas J, Stefanadis C. Association between prehypertension status and inflammatory markers related to atherosclerotic disease: The ATTICA Study. *Am J Hypertens* 2004 July;17(7):568-73.
- (241) Toikka JO, Laine H, Ahotupa M et al. Increased arterial intima-media thickness and in vivo LDL oxidation in young men with borderline hypertension. *Hypertension* 2000 December;36(6):929-33.
- (242) Washio M, Tokunaga S, Yoshimasu K et al. Role of prehypertension in the development of coronary atherosclerosis in Japan. *J Epidemiol* 2004 March;14(2):57-62.
- (243) Toikka JO, Laine H, Ahotupa M et al. Increased arterial intima-media thickness and in vivo LDL oxidation in young men with borderline hypertension. *Hypertension* 2000 December;36(6):929-33.
- (244) Karanja NM, Obarzanek E, Lin PH et al. Descriptive characteristics of the dietary patterns used in the Dietary Approaches to Stop Hypertension Trial. DASH Collaborative Research Group. *J Am Diet Assoc* 1999 August;99(8 Suppl):S19-S27.
- (245) Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 2001 January 4;344(1):3-10.
- (246) Appel LJ, Champagne CM, Harsha DW et al. Effects of comprehensive lifestyle modification on blood pressure control: main results of the PREMIER clinical trial. *JAMA* 2003 April 23;289(16):2083-93.
- (247) Staessen J, Fagard R, Amery A. The relationship between body weight and blood pressure. *J Hum Hypertens* 1988 December;2(4):207-17.
- (248) Sharma AM. Weight loss and the renin-angiotensin-aldosterone system. *Hypertension* 2005;45(3):356-62.

- (249) Kelley GA, Kelley KS. Progressive resistance exercise and resting blood pressure : A meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 2000 March;35(3):838-43.
- (250) Xin X, He J, Frontini MG, Ogden LG, Motsamai OI, Whelton PK. Effects of alcohol reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 2001 November;38(5):1112-7.
- (251) Sironi AM, Pingitore A, Ghione S et al. Early hypertension is associated with reduced regional cardiac function, insulin resistance, epicardial, and visceral fat. *Hypertension* 2008 February;51(2):282-8.
- (252) Cote C, Pibarot P, Despres JP et al. Association between circulating oxidised low-density lipoprotein and fibrocalcific remodelling of the aortic valve in aortic stenosis. *Heart* 2008 September;94(9):1175-80.
- (253) Gotoh T, Kuroda T, Yamasawa M et al. Correlation between lipoprotein(a) and aortic valve sclerosis assessed by echocardiography (the JMS Cardiac Echo and Cohort Study). *Am J Cardiol* 1995 November 1;76(12):928-32.
- (254) Aronow WS, Schwartz KS, Koenigsberg M. Correlation of serum lipids, calcium, and phosphorus, diabetes mellitus and history of systemic hypertension with presence or absence of calcified or thickened aortic cusps or root in elderly patients. *Am J Cardiol* 1987 April 15;59(9):998-9.
- (255) Mohler ER, Sheridan MJ, Nichols R, Harvey WP, Waller BF. Development and progression of aortic valve stenosis: atherosclerosis risk factors--a causal relationship? A clinical morphologic study. *Clin Cardiol* 1991 December;14(12):995-9.
- (256) Hoagland PM, Cook EF, Flatley M, Walker C, Goldman L. Case-control analysis of risk factors for presence of aortic stenosis in adults (age 50 years or older). *Am J Cardiol* 1985 March 1;55(6):744-7.
- (257) Stewart BF, Siscovick D, Lind BK et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol* 1997 March 1;29(3):630-4.
- (258) Zezulka A, Mackinnon J, Beevers DG. Hypertension in aortic valve disease and its response to valve replacement. *Postgrad Med J* 1992 March;68(797):180-5.
- (259) Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003 May 21;289(19):2560-72.
- (260) Vasan RS, Larson MG, Leip EP et al. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2001 November 1;345(18):1291-7.

- (261) Hsia J, Margolis KL, Eaton CB et al. Prehypertension and cardiovascular disease risk in the Women's Health Initiative. *Circulation* 2007 February 20;115(7):855-60.
- (262) Kshirsagar AV, Carpenter M, Bang H, Wyatt SB, Colindres RE. Blood pressure usually considered normal is associated with an elevated risk of cardiovascular disease. *Am J Med* 2006 February;119(2):133-41.
- (263) Qureshi AI, Suri MF, Kirmani JF, Divani AA, Mohammad Y. Is prehypertension a risk factor for cardiovascular diseases? *Stroke* 2005 September;36(9):1859-63.
- (264) Zhang Y, Lee ET, Devereux RB et al. Prehypertension, diabetes, and cardiovascular disease risk in a population-based sample: the Strong Heart Study. *Hypertension* 2006 March;47(3):410-4.
- (265) Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005 April 21;352(16):1685-95.
- (266) Mohty D, Pibarot P, Despres JP et al. Association between plasma LDL particle size, valvular accumulation of oxidized LDL, and inflammation in patients with aortic stenosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008 January;28(1):187-93.
- (267) O'Brien KD, Probstfield JL, Caulfield MT et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and change in aortic valve calcium. *Arch Intern Med* 2005 April 25;165(8):858-62.
- (268) Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985 July;28(7):412-9.
- (269) St-Pierre AC, Cantin B, Dagenais GR et al. Low-density lipoprotein subfractions and the long-term risk of ischemic heart disease in men: 13-year follow-up data from the Quebec Cardiovascular Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005 March;25(3):553-9.
- (270) Hogue JC, Lamarche B, Gaudet D et al. Association of heterozygous familial hypercholesterolemia with smaller HDL particle size. *Atherosclerosis* 2007 February;190(2):429-35.
- (271) An P, Rice T, Gagnon J et al. Segregation analysis of apolipoproteins A-1 and B-100 measured before and after an exercise training program: the HERITAGE Family Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000 March;20(3):807-14.
- (272) Bohlender J, Menard J, Wagner J, Luft FC, Ganten D. Human renin-dependent hypertension in rats transgenic for human angiotensinogen. *Hypertension* 1996 March;27(3 Pt 2):535-40.

- (273) Wang ZV, Scherer PE. Adiponectin, cardiovascular function, and hypertension. *Hypertension* 2008 January;51(1):8-14.
- (274) Touyz RM. Reactive oxygen species, vascular oxidative stress, and redox signaling in hypertension: what is the clinical significance? *Hypertension* 2004 September;44(3):248-52.
- (275) Chrysohoou C, Panagiotakos DB, Pitsavos C et al. The association between pre-hypertension status and oxidative stress markers related to atherosclerotic disease: the ATTICA study. *Atherosclerosis* 2007 May;192(1):169-76.
- (276) O'Brien KD, Shavelle DM, Caulfield MT et al. Association of angiotensin-converting enzyme with low-density lipoprotein in aortic valvular lesions and in human plasma. *Circulation* 2002 October 22;106(17):2224-30.
- (277) Kaden JJ, Kilic R, Sarikoc A et al. Tumor necrosis factor alpha promotes an osteoblast-like phenotype in human aortic valve myofibroblasts: a potential regulatory mechanism of valvular calcification. *Int J Mol Med* 2005 November;16(5):869-72.
- (278) Sironi AM, Pingitore A, Ghione S et al. Early hypertension is associated with reduced regional cardiac function, insulin resistance, epicardial, and visceral fat. *Hypertension* 2008 February;51(2):282-8.
- (279) Briand M, Lemieux I, Dumesnil JG et al. Metabolic syndrome negatively influences disease progression and prognosis in aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2006 June 6;47(11):2229-36.
- (280) Otto CM. Calcific aortic stenosis--time to look more closely at the valve. *N Engl J Med* 2008 September 25;359(13):1395-8.
- (281) Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003 May 21;289(19):2560-72.
- (282) Chrysohoou C, Pitsavos C, Panagiotakos DB, Skoumas J, Stefanadis C. Association between prehypertension status and inflammatory markers related to atherosclerotic disease: The ATTICA Study. *Am J Hypertens* 2004 July;17(7):568-73.
- (283) Lee DL, Leite R, Fleming C, Pollock JS, Webb RC, Brands MW. Hypertensive response to acute stress is attenuated in interleukin-6 knockout mice. *Hypertension* 2004 September;44(3):259-63.
- (284) Sironi AM, Pingitore A, Ghione S et al. Early hypertension is associated with reduced regional cardiac function, insulin resistance, epicardial, and visceral fat. *Hypertension* 2008 February;51(2):282-8.

- (285) Garrison RJ, Kannel WB, Stokes J, III, Castelli WP. Incidence and precursors of hypertension in young adults: the Framingham Offspring Study. *Prev Med* 1987 March;16(2):235-51.
- (286) Arishiro K, Hoshiga M, Negoro N et al. Angiotensin receptor-1 blocker inhibits atherosclerotic changes and endothelial disruption of the aortic valve in hypercholesterolemic rabbits. *J Am Coll Cardiol* 2007 April 3;49(13):1482-9.