



# **L'Hypertension Artérielle Systolique et la Progression de la Calcification Valvulaire Aortique chez les Patients atteints de Sténose Aortique**

**Mémoire**

**Lionel Tastet**

**Maîtrise en médecine expérimentale**  
Maître ès sciences (M.Sc.)

Québec, Canada

© Lionel Tastet, 2016

# **L'Hypertension Artérielle Systolique et la Progression de la Calcification Valvulaire Aortique chez les Patients atteints de Sténose Aortique**

**Mémoire**

**Lionel Tastet**

Sous la direction de :

Philippe Pibarot, directeur de recherche  
Marie-Annick Clavel, codirectrice de recherche

## Résumé

La sténose aortique calcifiante est la plus commune des maladies cardiovasculaires dans les pays occidentaux après la maladie des artères coronaires et l'hypertension artérielle systémique. À ce jour on ne dispose d'aucun traitement capable d'arrêter ou ralentir la progression de la sténose aortique. Les seuls traitements dont on dispose, sont le remplacement valvulaire aortique ou l'implantation de valves par transcathéter dans les cas de sténose sévère symptomatique. Dans ce contexte, il est indispensable de pouvoir développer une solution pharmaceutique efficace permettant de ralentir la progression de la sténose et ainsi éviter une intervention invasive. Par le passé, la sténose aortique était considérée comme une simple atteinte dégénérative de la valve aortique, en lien avec le vieillissement. Néanmoins, de par les avancées effectuées durant les deux dernières décennies, on sait désormais que la sténose aortique est une maladie hautement complexe et activement régulée, impliquant notamment des processus pathologiques semblables à l'athérosclérose ou encore l'artériosclérose. De surcroît, identifier les facteurs impliqués dans la progression de la maladie s'avère indispensable pour la compréhension de la pathogénèse de la sténose aortique. À cet égard, l'hypertension artérielle est une comorbidité fréquemment associée à la sténose aortique et de précédentes observations suggèrent qu'elle pourrait avoir un impact à la fois sur le développement et la progression de la sténose aortique.

**L'hypothèse principale** à l'origine de ce projet de maîtrise était que l'hypertension artérielle systolique, la forme la plus prévalente d'hypertension chez les patients atteints de sténose aortique, conduit à une progression plus rapide de la calcification de la valve aortique.

**L'objectif principal** de cette étude était donc d'évaluer l'impact de l'hypertension artérielle systolique sur la progression de la calcification valvulaire aortique mesurée par tomographie à densité osseuse chez les patients atteints de sténose aortique.

## Summary

Calcific aortic stenosis is the most common cardiovascular disease in Western countries after coronary artery disease and hypertension. So far, there is no effective medical therapy able to stop or slow the progression of aortic stenosis. The only available treatments are surgical or transcatheter aortic valve replacement for patients with severe symptomatic aortic stenosis. In this context, it is crucial to develop efficient pharmaceutical therapy able to slow the stenosis progression and thus prevent such invasive intervention. In the past, aortic stenosis was thought to be a simple degenerative process of the aortic valve linked to aging. However, the advances performed during the last two decades showed that aortic stenosis is a highly complex and actively regulated disease, especially involving pathological processes close to atherosclerosis or arteriosclerosis. Furthermore, identified the key factors involved in the disease progression is essential to understand the pathogenesis of aortic stenosis. In this regard, hypertension is a common comorbidity of aortic stenosis and previous findings suggest that it may have an impact both on the development and progression of aortic stenosis.

**The primary hypothesis** of this MSc project was that systolic hypertension, the most prevalent form of hypertension in patients with aortic stenosis, leads to faster progression of aortic valve calcification.

Thus **the main objective** of this study was to assess the impact of systolic hypertension on the progression of aortic valve calcification assessed by multidetector computed tomography in patients with aortic stenosis.

# Table des matières

Résumé .....	III
Summary .....	IV
Table des matières .....	V
Liste des tables .....	VII
Liste des figures .....	VIII
Symboles et abréviations .....	X
Avant-propos .....	XII
Introduction .....	1
<b>1 La Sténose Aortique .....</b>	<b>5</b>
<b>1.1 Épidémiologie .....</b>	<b>5</b>
<b>1.2 Étiologies .....</b>	<b>7</b>
<b>1.3 Histoire naturelle .....</b>	<b>8</b>
1.3.1 Sclérose aortique .....	8
1.3.2 Sténose aortique .....	8
<b>1.4 Physiopathologie de la sténose aortique .....</b>	<b>9</b>
1.4.1 Les facteurs de risque .....	9
1.4.2 Processus d'inflammation .....	11
1.4.3 Processus de fibrose .....	11
1.4.4 Processus de calcification .....	12
<b>1.5 Le système artériel .....</b>	<b>14</b>
<b>1.6 Le ventricule gauche .....</b>	<b>15</b>
<b>2 Diagnostic et Évaluation de la Sténose Aortique .....</b>	<b>17</b>
<b>2.1 Présentation clinique .....</b>	<b>17</b>
<b>2.2 L'échocardiographie Doppler .....</b>	<b>17</b>
2.2.1 Évaluation de l'anatomie de la valve aortique .....	17
2.2.2 Évaluation de la sévérité hémodynamique .....	17
2.2.3 Les grades de sévérité .....	21
2.2.4 Évaluation des composantes artérielles .....	22
<b>2.3 La tomодensitométrie cardiaque .....</b>	<b>24</b>
2.3.1 Principe et application clinique .....	24
2.3.2 L'évaluation de la calcification valvulaire aortique .....	26

<b>3</b>	<b>Le Rôle de l’Hypertension Artérielle dans la Sténose Aortique</b> .....	<b>30</b>
<b>3.1</b>	<b>Prévalence de l’hypertension</b> .....	<b>30</b>
<b>3.2</b>	<b>Impact de l’hypertension sur l’incidence et la progression de la sténose aortique</b> ...	<b>31</b>
<b>3.3</b>	<b>Impact de l’hypertension sur le ventricule gauche et la survenue d’évènements adverses</b> .....	<b>37</b>
<b>4</b>	<b>Article inséré</b> .....	<b>41</b>
<b>4.1</b>	<b>Résumé</b> .....	<b>42</b>
<b>4.2</b>	<b>Abstract</b> .....	<b>43</b>
<b>4.3</b>	<b>Introduction</b> .....	<b>44</b>
<b>4.4</b>	<b>Methods</b> .....	<b>44</b>
4.4.1	Patient Population .....	44
4.4.2	Clinical and Medication Data.....	45
4.4.3	Laboratory Data.....	46
4.4.4	Doppler Echocardiographic Data .....	46
4.4.5	Multidetector Computed Tomography Data .....	47
4.4.6	Study End-Points.....	47
4.4.7	Statistical Analysis .....	48
<b>4.5</b>	<b>Results</b> .....	<b>49</b>
4.5.1	Baseline Characteristics of the Study Population.....	49
4.5.2	Association between SHPT and Progression of AVC and CAC.....	51
4.5.3	Association between SHPT and Hemodynamic Progression.....	55
<b>4.6</b>	<b>Discussion</b> .....	<b>58</b>
4.6.1	Association between SHPT and AVC Progression.....	58
4.6.2	SHPT and Progression of CAC .....	59
4.6.3	Clinical implications .....	59
4.6.4	Limitations .....	60
<b>4.7</b>	<b>Conclusion</b> .....	<b>61</b>
<b>4.8</b>	<b>Translational Perspective</b> .....	<b>61</b>
<b>4.9</b>	<b>Acknowledgements</b> .....	<b>61</b>
<b>4.10</b>	<b>Funding</b> .....	<b>61</b>
<b>4.11</b>	<b>Conflict of Interest</b> .....	<b>62</b>
<b>5</b>	<b>Discussion</b> .....	<b>63</b>
	<b>Conclusion</b> .....	<b>69</b>

## Liste des tables

<b>Table 1.1: Résumé des principaux facteurs de risque associés à l'incidence et la progression de la sténose aortique calcifiante.....</b>	<b>11</b>
<b>Table 2.1: Critères d'évaluation de la sévérité hémodynamique de la sténose aortique calcifiante .....</b>	<b>22</b>
<b>Table 2.2: Valeurs seuils en fonction du sexe définissant une sténose aortique calcifiante sévère .....</b>	<b>28</b>
<b>Table 3.1: Progression de la sténose aortique et impact de l'hypertension.....</b>	<b>34</b>
<b>Table 4.1: Baseline Characteristics of the Study Population According to Presence or Absence of SHPT .....</b>	<b>50</b>
<b>Table 4.2: Univariable and Multivariable Analyses of the Association between SHPT and Progression of AVC.....</b>	<b>54</b>

## Liste des figures

<b>Figure 0.1: Coupe schématique horizontale du cœur (à gauche) et base du cœur après retrait des oreillettes (à droite).....</b>	<b>1</b>
<b>Figure 0.2: Architecture de la valve aortique avec l'anneau aortique.....</b>	<b>2</b>
<b>Figure 0.3: Vue de la coupe longitudinale de la racine aortique ouverte révélant la forme semi-lunaire des cuspidés.....</b>	<b>2</b>
<b>Figure 0.4: Représentation schématique de la valve aortique et de ses trois cuspidés.....</b>	<b>3</b>
<b>Figure 0.5: Représentation de la microarchitecture de la valve aortique .....</b>	<b>4</b>
<b>Figure 1.1: Prévalence de la sténose aortique calcifiante en fonction de l'âge.....</b>	<b>5</b>
<b>Figure 1.2: Prévalence de la sténose aortique calcifiante en fonction de l'âge de l'étude de population de Tromsø .....</b>	<b>6</b>
<b>Figure 1.3: Tendances du coût des hospitalisations relatives à la sténose aortique aux États Unis entre 2001 et 2011 et la projection du coût pour 2020 .....</b>	<b>7</b>
<b>Figure 1.4: L'histoire naturelle de la sténose aortique.....</b>	<b>9</b>
<b>Figure 1.5: Vue d'ensemble des facteurs de risque et des mécanismes qui pourraient contribuer à la calcification et fibrose de la valve aortique.....</b>	<b>13</b>
<b>Figure 1.6: Représentation schématique de la physiopathologie de la sténose aortique calcifiante .....</b>	<b>14</b>
<b>Figure 1.7: Patrons de remodelage du ventricule gauche.....</b>	<b>16</b>
<b>Figure 2.1: Mesure de la vitesse maximale et du gradient moyen de pression transvalvulaire .....</b>	<b>18</b>
<b>Figure 2.2: Représentation schématique de l'équation de continuité.....</b>	<b>19</b>
<b>Figure 2.3: Paramètres nécessaires au calcul de l'aire valvulaire.....</b>	<b>20</b>
<b>Figure 2.4: Représentation schématique du phénomène de contraction de flot.....</b>	<b>21</b>
<b>Figure 2.5: Représentation schématique du mécanisme de charge globale imposé au ventricule gauche.....</b>	<b>24</b>
<b>Figure 2.6: Vue des différentes coupes de la valve aortique nécessaires à la mesure du score calcique.....</b>	<b>26</b>
<b>Figure 2.7: Quantification du score de calcification de la valve aortique .....</b>	<b>27</b>
<b>Figure 2.8: Effet du score de calcification valvulaire aortique sévère sur la survie des patients atteints de sténose aortique calcifiante .....</b>	<b>29</b>
<b>Figure 3.1: Incidence et Prévalence de l'hypertension en fonction de l'âge et du sexe entre 2007 et 2008 au Canada .....</b>	<b>30</b>
<b>Figure 3.2: Évolution de la pression artérielle en fonction de l'âge et du sexe .....</b>	<b>31</b>



<b>Figure 3.3: Comparaison de la progression de la sténose aortique .....</b>	<b>36</b>
<b>Figure 3.4: Comparaison de la prévalence de dysfonction systolique et diastolique du ventricule gauche en fonction de la sévérité de la sténose aortique et de la compliance artérielle systémique .....</b>	<b>38</b>
<b>Figure 3.5: Courbes Kaplan-Meier de la survenue de la mortalité toutes causes (A) et de la mortalité cardiovasculaire (B).....</b>	<b>39</b>
<b>Figure 3.6: Comparaison de la survenue de la mortalité toutes causes (A) et de la mortalité cardiovasculaire (B) .....</b>	<b>39</b>
<b>Figure 4.1: Diagramme d'inclusion des patients de l'étude .....</b>	<b>45</b>
<b>Figure 4.2: Progression of Aortic Valve Calcification and Coronary Artery Calcification According to Presence or Absence of Systolic Hypertension .....</b>	<b>53</b>
<b>Figure 4.3: Aortic Valve Calcification Progression According to Presence or Absence of Systolic Hypertension at Baseline and at 2-Year Follow-up .....</b>	<b>53</b>
<b>Figure 4.4: Hemodynamic Progression According to Presence or Absence of Systolic Hypertension.....</b>	<b>55</b>
<b>Figure 4.5: Association between Hemodynamic Progression and Progression of Aortic Valve Calcification According to Presence or Absence of Systolic Hypertension.....</b>	<b>56</b>
<b>Figure 4.6: Representative multidetector computed tomography images of aortic valve calcification at baseline and 2-year follow-up in 2 patients.....</b>	<b>57</b>
<b>Figure 5.1: Représentation schématique représentant le rôle potentiel de l'hypertension dans la pathogénèse de la sténose aortique calcifiante.....</b>	<b>65</b>

## Symboles et abréviations

$\Delta P$ : gradient de pression transvalvulaire  
 $A_A$ : aire de l'aorte ascendante  
ARA: antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II  
AVA: aire valvulaire anatomique  
AVA: aire valvulaire anatomique  
AVE: aire valvulaire effective  
CAC: calcification artères coronaires  
CAS: compliance artérielle systémique  
CCVG: chambre de chasse du ventricule gauche  
CVA: calcification valvulaire aortique  
 $CVA_{\text{densité}}$ : densité calcification valvulaire aortique  
HAS: hypertension artérielle systolique  
iECA: inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine II  
ITV: intégrale temps-vélocité  
Lp(a): lipoprotéine (a)  
MCVA: maladie de la calcification de la valve aortique  
PAD: pression artérielle diastolique  
PAM: pression artérielle moyenne  
PAS: pression artérielle systolique  
PSVG: pression systolique du ventricule gauche  
RVS: résistance vasculaire systémique  
SA: sténose aortique  
SRA: système rénine-angiotensine  
UA: unité arbitraire  
 $V_{\text{max}}$ : vélocité transvalvulaire maximale  
VE: volume d'éjection

ACEi: angiotensin-converting enzyme inhibitor  
ARB: angiotensin receptor blockers  
AS: aortic stenosis  
AU: Arbitrary unit(s)  
 $AVA_i$ : aortic valve area indexed to body surface area  
AVC: aortic valve calcification  
 $AVC_{\text{density}}$ : aortic valve calcification indexed to the cross-sectional area of the aortic annulus  
AVR: aortic valve replacement  
BMI: body mass index  
BSA: body surface area  
CAC: coronary artery calcification  
CAD: coronary artery disease  
CO: cardiac output  
DBP: diastolic blood pressure  
HDL: high density lipoprotein  
HTN: hypertension  
LDL: low density lipoprotein  
Lp(a): lipoprotein (a)  
LV: left ventricle  
LVEF: left ventricular ejection fraction  
MAP: mean arterial pressure  
MDCT: multidetector computed tomography  
MG: mean transvalular pression gradient  
NCEP-ATP III: National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III  
PP: pulse pressure  
RAS: renin-angiotensin system  
SAC: systemic arterial compliance

VE<sub>i</sub>: volume d'éjection indexé  
VG: ventricule gauche  
Z<sub>va</sub>: impédance valvulo-artérielle

SBP: systolic blood pressure  
SD: standard deviation  
SE: standard error  
SHPT: systolic hypertension  
SV: stroke volume  
SV<sub>i</sub>: stroke volume index  
SVR: systemic vascular resistance  
V<sub>peak</sub>: peak aortic jet velocity  
VIC: valve interstitial cells  
VECs: valvular endothelial cells  
Z<sub>va</sub>: valvulo-arterial impedance

## Avant-propos

Mais qu'est-ce qui bien pu se passer dans ma tête pour que je puisse décider de venir jusqu'au Québec pour effectuer qui plus est une maîtrise dans un domaine qui m'était alors complètement inconnu? Peut-être le destin? Une simple curiosité pour l'inconnu? Une envie innée pour la recherche? Qui sait... Une chose est sûre, des questions je ne finirai pas de m'en poser et d'ailleurs l'une des choses que l'on fait le plus souvent en recherche, c'est de se poser des questions et surtout de pouvoir y répondre. Je pense par conséquent avoir en partie résolu le mystère durant mes deux années de maîtrise, mais j'attendrai tout de même la fin de mon cursus pour être complètement certain. Et oui, c'est tout moi cela. Durant ces deux années de maîtrise, j'ai pu véritablement découvrir ce que c'était la recherche clinique. J'ai pu toucher du doigt quelque chose que je pensais au départ inaccessible de par mon parcours. Ce fut donc deux années très enrichissantes, professionnellement mais aussi humainement.

Je tiens vivement à remercier en premier lieu mon directeur de recherche, Dr **Philippe Pibarot**, qui selon moi est un chercheur et un homme hors norme. Je suis incapable d'estimer la chance dont je dispose d'avoir été sous sa direction. Je ne pense pas avoir rencontré avant lui une personne ayant autant de connaissances, de passion pour son domaine tout en gardant une grande humilité. Je me demande toujours comment il arrive à être autant disponible pour toute son équipe malgré tous ses déplacements et autres obligations. Toutes les fois où vous pourrez le rencontrer, il essaiera toujours de transmettre au maximum et avec la même énergie toutes ses qualités à ses étudiants.

Ensuite je souhaite remercier, ma co-directrice de recherche, Dr **Marie Annick Clavel**, que j'ai appris à connaître au fil du temps et que j'estime être une chercheuse extraordinaire. Elle m'a dès le début de ma maîtrise impressionné par son parcours et ses grandes qualités professionnelles. Il faut dire qu'au début de ma maîtrise, elle était encore en stage postdoctoral et que désormais je suis sous sa codirection, ce qui pour moi est une chance incroyable. Je souhaite vraiment pouvoir continuer à travailler et continuer à enrichir mes connaissances sous sa direction dans les années à venir.

Je souhaite tout aussi remercier, Dr **Romain Capoulade**, qui m'a accueilli lors de mon arrivée au Québec et qui depuis s'est évertué à partager et enseigner tout ce qui lui avait été également enseigné à son arrivée. J'ai en mémoire ses capacités de leadership, sa conscience professionnelle et surtout ses qualités humaines. Je ne suis pas sûr qu'il soit donné à tout le monde de pouvoir côtoyer quelqu'un de sa trempe!

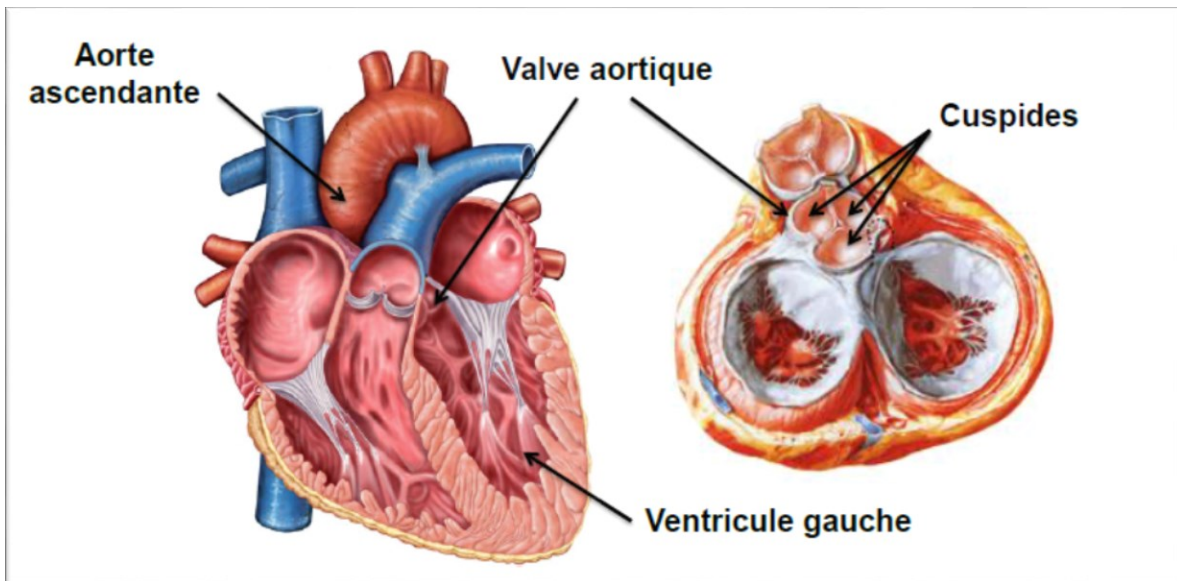
Je souhaite remercier également les cardiologues superviseurs de notre étude, Dr **Marie Arsenault** et Dr **Élisabeth Bédard**, qui ont par ailleurs toujours fait preuve de disponibilité et d'écoute malgré leur charge clinique.

Je tiens aussi à remercier notre équipe exceptionnelle, qui a dû hélas me supporter chaque jour, **Isabelle, Jocelyn** (la bible de l'écho), **Céline, Louise, les trois Martine, Yvette, Mireille** et **Madeleine**. Je me dois d'avoir également une pensée toute particulière pour mes collègues, **Mylène, Louis, Aziz, Hani, Carmen, Anne-Sophie** et **Rémi** et tous ceux que j'aurais pu oublier.

## Introduction

La valve aortique constitue l'une des quatre valves du cœur. Elle se positionne entre la voie de chasse du ventricule gauche et l'aorte ascendante. Au cours d'un cycle cardiaque, la valve aortique s'ouvre (au cours de la systole) et se ferme (au cours de la diastole) grâce au gradient de pression entre l'aorte et le ventricule gauche. Sa fonction est de maintenir un flux sanguin antégrade vers l'aorte lors de son ouverture et d'empêcher le reflux de sang de l'aorte vers le ventricule gauche lors de sa fermeture.

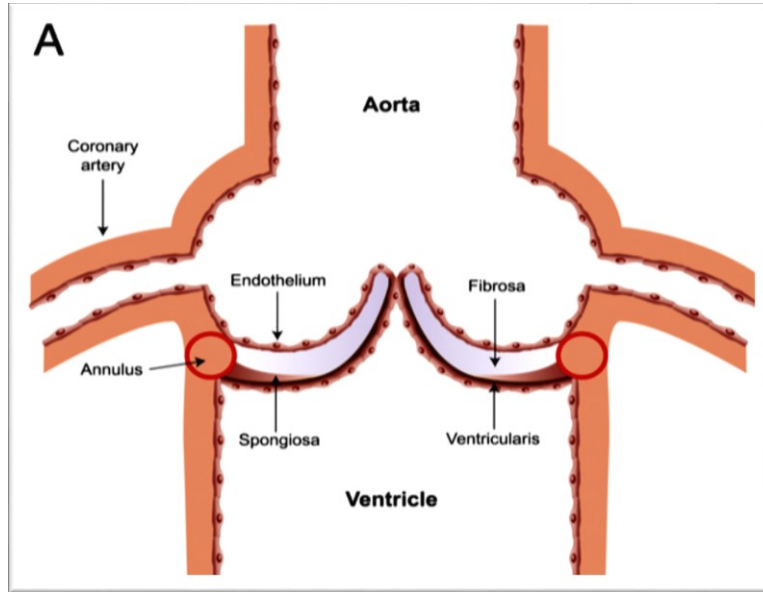
Les principaux éléments constitutif d'une valve aortique normale sont : l'anneau aortique, les feuillets valvulaires (ou cuspidés) et les commissures (Figure 0.1).



**Figure 0.1:** Coupe schématique horizontale du cœur (à gauche) et base du cœur après retrait des oreillettes (à droite)

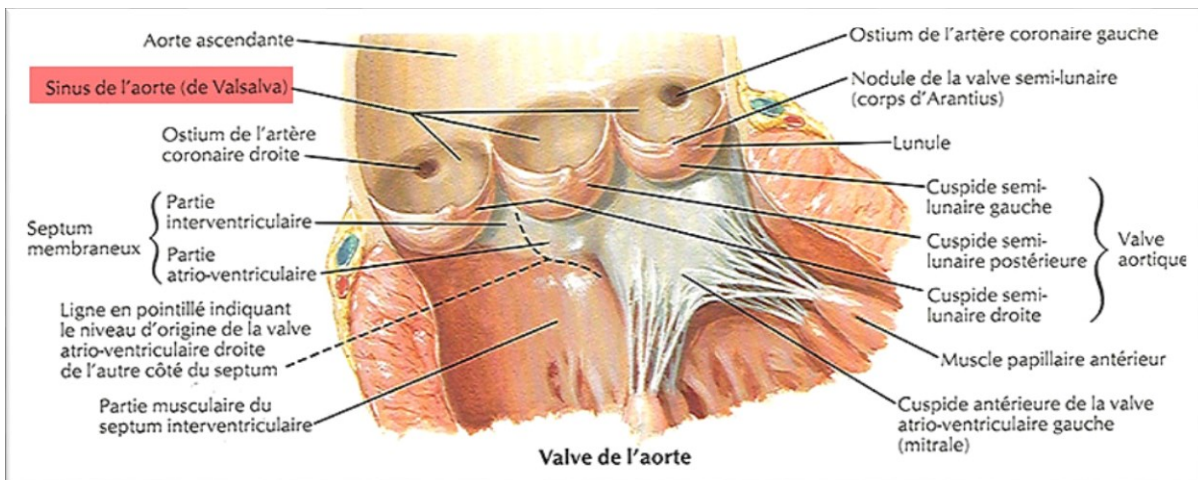
*Tiré de:* <http://www.Lactualite.com/> & <http://www.irmcardiaque.com/>

L'anneau aortique est localisé entre la voie de chasse du ventricule gauche et la racine aortique. C'est un tissu fibreux en forme de couronne, dense en collagène permettant l'attachement des feuillets valvulaires par leur base à la racine aortique (Figure 0.2). (1;2)



**Figure 0.2:** Architecture de la valve aortique avec l'anneau aortique. Tiré de: (2)

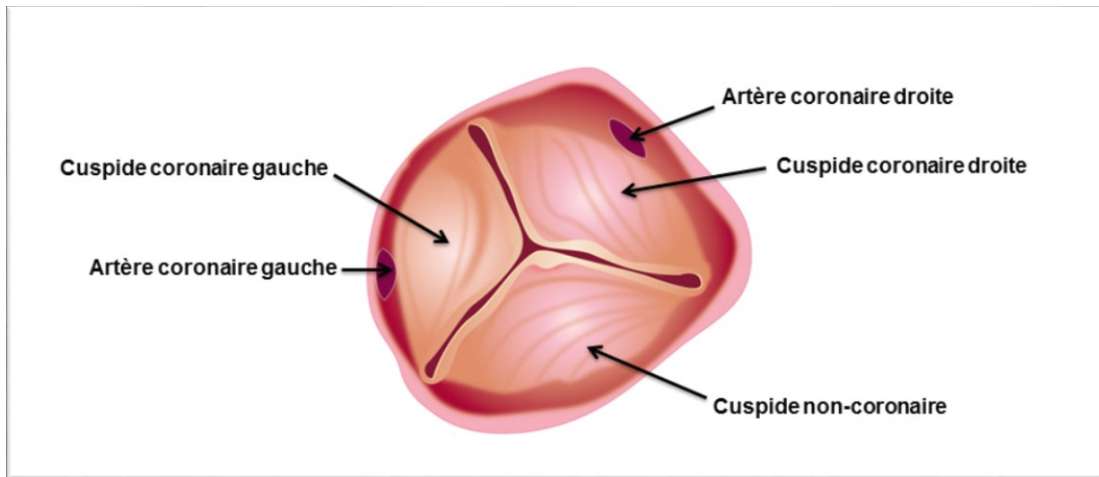
En plus de l'anneau aortique, une valve aortique normale est constituée de trois feuillets valvulaires de taille égale. Ils sont de forme semi-lunaire, correspondant aux dilatations physiologiques de la racine aortique, appelées les sinus de Valsalva (Figure 0.3).



**Figure 0.3:** Vue de la coupe longitudinale de la racine aortique ouverte révélant la forme semi-lunaire des cuspidés. Tiré de: <http://www.c2k-manip.com/>

Les feuillets sont lisses, minces, opalescents avec une épaisseur inférieure à 1 mm. Les cuspidés sont identifiées par leur relation aux artères coronaires. Les cuspidés coronaires gauche et droite correspondent aux ostia des artères coronaires gauche et droite, tandis que la cuspide non-cornaire

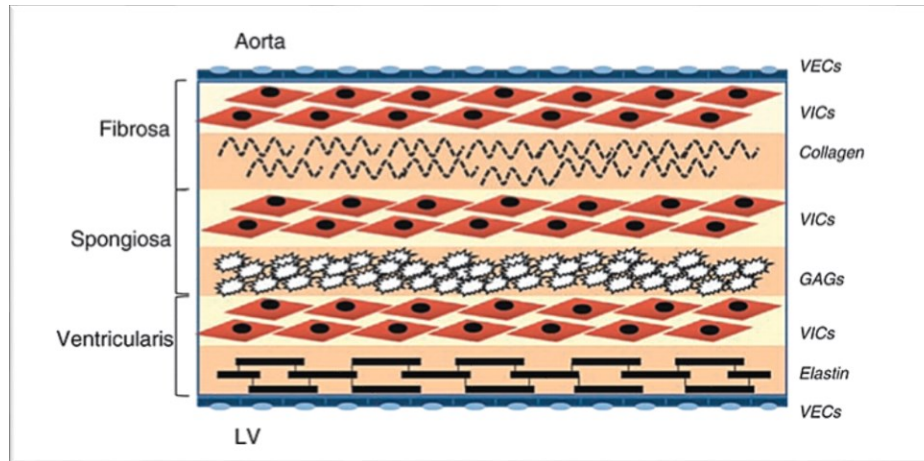
n'est associée à aucune artère coronaire et constitue la partie postérieure de l'appareil valvulaire (Figure 0.4).



**Figure 0.4:** Représentation schématique de la valve aortique et de ses trois cuspidés. Tiré de: <http://www.Brusselsheartcenter.be/>

Les feuillets de la valve aortique sont composés de trois couches caractéristiques distinctes : la *fibrosa* sur la face aortique de la valve, la *spongiosa* située au milieu, et la *ventricularis* sur la face ventriculaire. La *fibrosa* est essentiellement constituée de fibres de collagène de type I et III qui sont alignées de façon circonférentielles et confèrent à la valve son intégrité structurelle (résistance et rigidité). La *spongiosa* se compose en grande majorité de glycosaminoglycanes et lubrifie les couches externes afin de faciliter le glissement de l'une sur l'autre durant le mouvement de la valve aortique. La *ventricularis* est constituée de collagène, de fibres d'élastine alignées de façon radiale pour offrir une bonne flexibilité aux feuillets durant l'ouverture et la fermeture de la valve (Figure 0.5). (3;4)





**Figure 0.5: Représentation de la microarchitecture de la valve aortique. Tiré de: (3)**

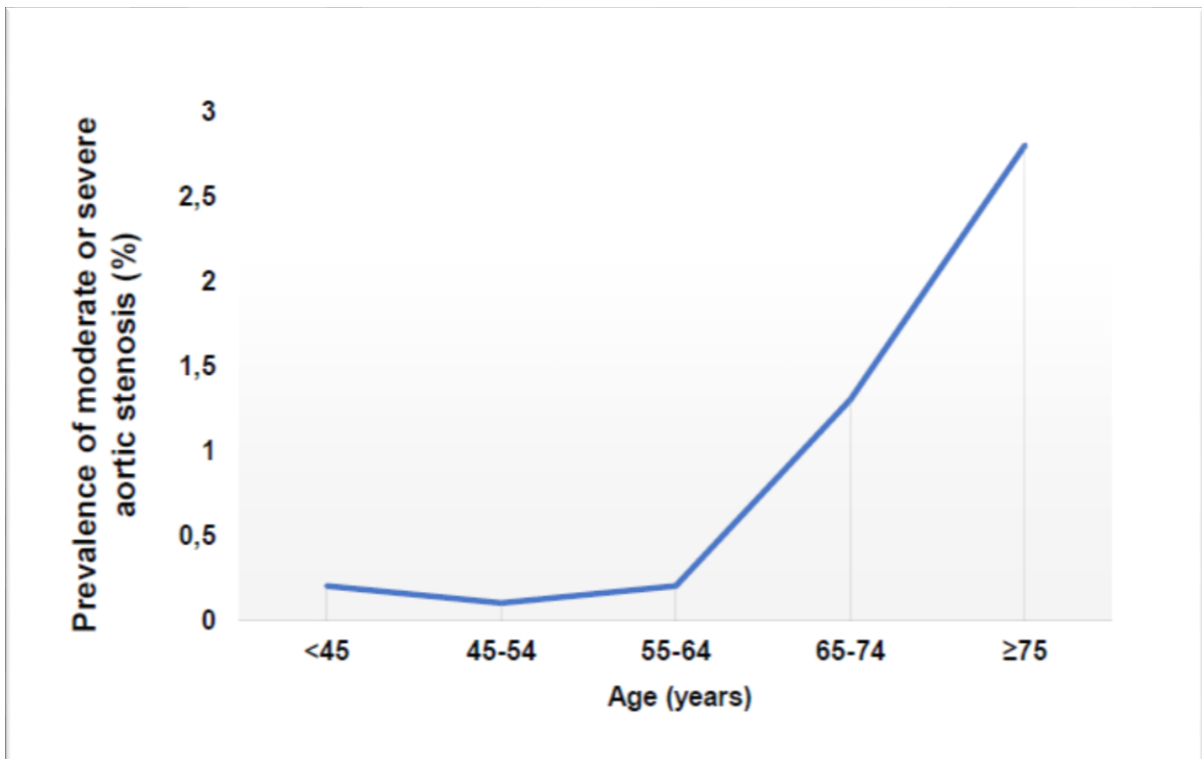
Une valve aortique normale est constituée de deux types cellulaires : les cellules endothéliales et les cellules interstitielles. Les cellules endothéliales forment une monocouche qui a pour rôle de maintenir la non-thrombogénicité de l'interface sang-tissu et de réguler les réactions immunes et inflammatoires. Les cellules interstitielles sont principalement de fibroblastes quiescents avec une faible proportion (< 5%) de myofibroblastes et de cellules musculaires lisses. Elles jouent un rôle important dans la synthèse, le maintien ainsi que la réparation de la matrice extracellulaire de la valve. (3-5)

Enfin, les commissures constituent le plus haut point d'attachement des feuillets valvulaires sur la paroi de l'aorte. Elles sont essentiellement composées de fibres de collagène avec une orientation radiale, permettant notamment le transfert de charge de pression vers la paroi aortique.

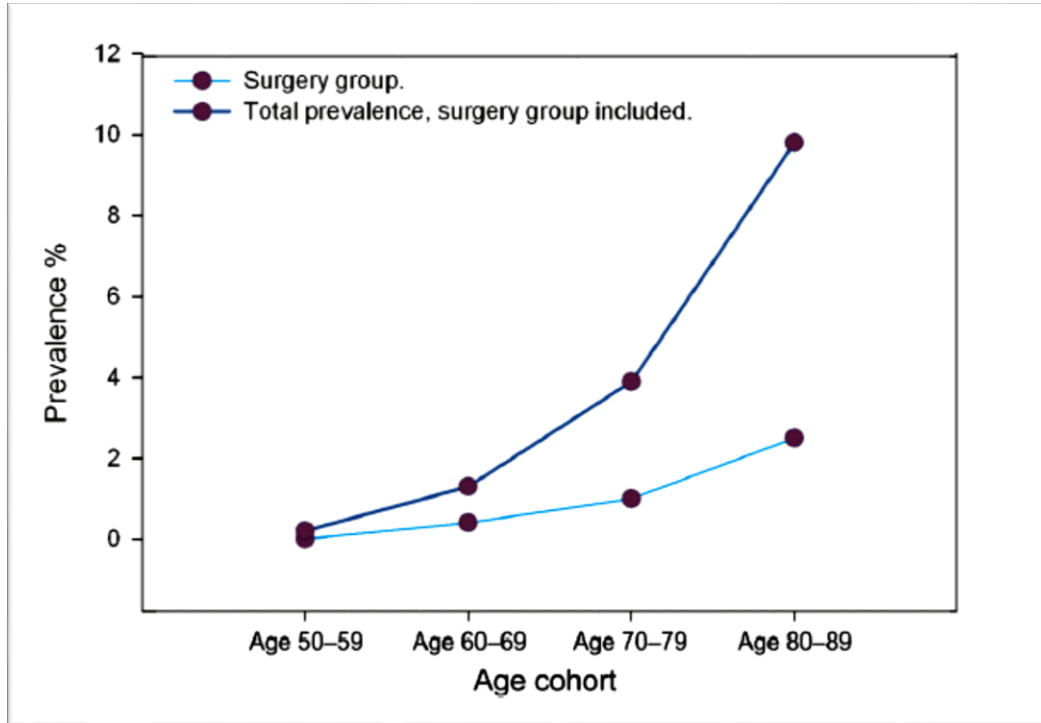
# 1 La Sténose Aortique

## 1.1 Épidémiologie

La sténose aortique calcifiante est la plus commune des maladies valvulaires et la troisième plus prévalentes des maladies cardiovasculaires dans les pays industrialisés après la maladie coronarienne et l'hypertension artérielle. (6-8) Sa prévalence est d'environ 2 à 4 % chez les individus âgés de 65 ans et plus (Figure 1.1), mais elle augmente significativement avec l'âge pour atteindre jusqu'à 10% des octogénaires (Figure 1.2). (6-9)

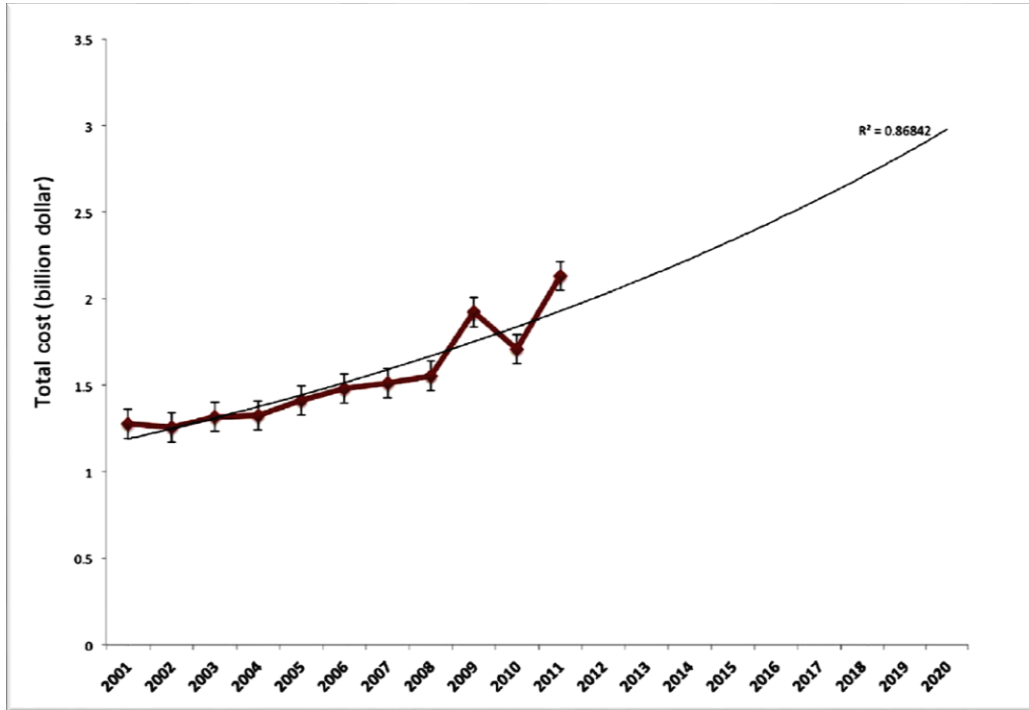


*Figure 1.1: Prévalence de la sténose aortique calcifiante en fonction de l'âge. Tiré de: (7)*



*Figure 1.2: Prévalence de la sténose aortique calcifiante en fonction de l'âge de l'étude de population de Tromsø. Tiré de: (8)*

Il n'existe à ce jour aucune solution thérapeutique pour pouvoir stopper ou ralentir la progression de la sténose aortique calcifiante. La chirurgie par remplacement valvulaire aortique et l'implantation de valve percutanée par cathétérisme constituent les seules options de traitements dans les cas de rétrécissement aortique sévère. La sténose valvulaire est par conséquent responsable d'environ 60 000 à 80 000 remplacements valvulaire aortique par année en Amérique du nord et en Europe. (10;11) De plus avec le vieillissement de la population et l'augmentation de l'espérance de vie, la proportion de patients atteints de sténose aortique calcifiante devrait sensiblement croître dans les années à venir et en faire un véritable fardeau de santé publique (Figure 1.3). (12)



*Figure 1.3: Tendence du coût des hospitalisations relatives à la sténose aortique aux États Unis entre 2001 et 2011 et la projection du coût pour 2020. Tiré de: (12)*

## 1.2 Étiologies

À ce jour, on relève à travers le monde, trois principales causes conduisant au rétrécissement valvulaire aortique: la maladie rhumatismale, la maladie valvulaire calcifiante et la maladie valvulaire congénitale (i.e. bicuspidie).

Depuis 1970, l'incidence de sténose aortique causée par la fièvre rhumatismale est en nette déclin dans les pays développés mais en reste la première cause dans les pays en voie de développement. (13) L'atteinte valvulaire d'origine rhumatismale se caractérise par la fusion des commissures et l'épaississement des feuillets valvulaires. Dans les pays industrialisés et plus généralement dans la population de personnes âgées, la forme la plus fréquente de sténose aortique est d'origine calcifiante ou dite encore dégénérative. Elle se caractérise par l'épaississement, la calcification et rigidification des feuillets de la valve aortique.

La bicuspidie valvulaire aortique est la plus commune des formes de sténose aortique chez les individus âgés de moins de 65 ans. La bicuspidie est par ailleurs la plus fréquente des anomalies congénitales, affectant environ 1 à 2 % de la population générale. (14;15) Les personnes porteuses d'une bicuspidie aortique ont plus de chances de développer une sténose aortique que la population

générale. (16) De plus, la sténose valvulaire se développe généralement plus tôt chez les individus présentant une valve bicuspidée comparativement aux individus présentant une valve aortique tricuspide dite « normale ».

### **1.3 Histoire naturelle**

La compréhension de l'évolution naturelle de la sténose aortique, qui a par ailleurs considérablement changé au cours des cinq dernières décennies, permet aujourd'hui d'établir un diagnostic précis de la maladie ainsi qu'une meilleure prise de décision quant à son traitement. (17-20)

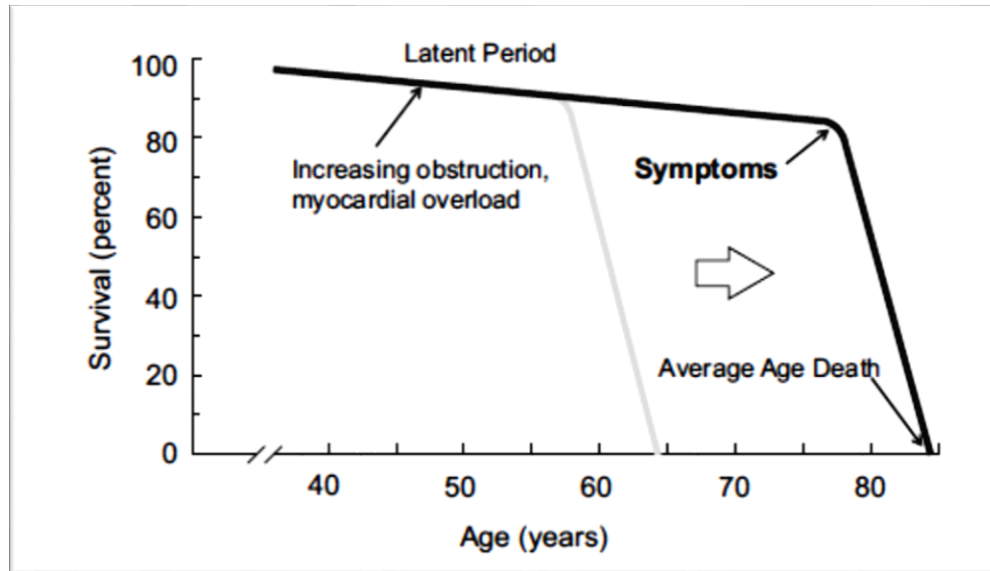
#### **1.3.1 Sclérose aortique**

Le stade qui précède le développement du rétrécissement valvulaire aortique est appelé sclérose aortique. Ce premier stade de la maladie affecte environ 25 % des personnes âgées de 65 ans et plus (6;9) et se caractérise par la présence d'un léger épaissement des feuillets valvulaires mais sans aucune obstruction à l'écoulement du sang. Même si la sclérose aortique n'est cliniquement associée à aucun symptôme, sa présence a été associée à une augmentation de 40% du risque d'infarctus du myocarde et de 50% du risque de décès cardiovasculaire. (21) Néanmoins, dans ce dernier contexte, la sclérose aortique ne serait pas une cause directe des événements cardiovasculaires mais plutôt un marqueur d'une maladie athérosclérotique sous-jacente des artères coronaires.

#### **1.3.2 Sténose aortique**

Le passage au stade de sténose aortique s'effectue chez environ 10 à 15% des patients présentant une sclérose aortique, ceci durant une période de moins de 5 années. (22;23) Une fois son développement, la sténose valvulaire s'accroît progressivement au cours d'une période latente, où les patients sont asymptomatiques et présentent une survie relativement similaire à celle de la population générale. Cependant, une fois l'apparition des symptômes il y a une augmentation brutale du taux de mortalité, dépassant les 50% sur une période de 2 à 3 ans après leur apparition (Figure 1.4). (18) Il est important de souligner que l'histoire naturelle de la sténose aortique, telle que décrite pour la première fois par Ross et Braunwald en 1968 (chez des patients bicuspidés ou avec une étiologie rhumatismale pour la plupart), ne correspond plus à la réalité actuelle. En effet, même si le pronostic est tout aussi mauvais s'il n'y a pas d'intervention sur la valve aortique, la fourchette d'âge où l'on observe l'apparition des symptômes et donc l'augmentation brutale du taux de mortalité est plus importante d'une dizaine d'années. Cet excès de mortalité surviendrait ainsi plus aux alentours des 75 à 85 ans, en lien avec l'étiologie dégénérative affectant majoritairement

les individus âgés dans les pays industrialisés. (Figure 1.4). (24) Il est à noter que la triade classique de symptômes de la sténose aortique comporte la dyspnée à l'effort, qui est l'un premier symptôme à apparaître, l'angine et la syncope dans les tous derniers stades de la maladie.



*Figure 1.4: L'histoire naturelle de la sténose aortique. Tiré de: (24)*

## 1.4 Physiopathologie de la sténose aortique

La compréhension des mécanismes impliqués dans la pathogénèse de la sténose aortique calcifiante est indispensable au développement de nouvelles solutions thérapeutiques capables d'arrêter ou ralentir, voir prévenir le développement de la maladie. Par le passé la sténose aortique calcifiante était considérée comme un processus « dégénératif » en lien avec le vieillissement des feuillets valvulaires et le dépôt passif de calcium. (25) Cependant, grâce aux découvertes des deux dernières décennies, la sténose aortique calcifiante est désormais définie comme étant une maladie hautement complexe et régulée, impliquant notamment des processus d'inflammation chronique, de remodelage fibrocalcique et d'ossification. (26;27)

### 1.4.1 Les facteurs de risque

Un certain nombre de facteurs de risque cliniques et génétiques ont été associés à la sténose aortique calcifiante. Par ailleurs, il semble y avoir une différence au niveau des facteurs cliniques qui seraient associés à l'initiation de la maladie comparativement à ceux qui seraient impliqués dans la progression de la maladie.

#### *1.4.1.1 Les facteurs de risque génétique*

Une composante génétique relative à la sténose aortique calcifiante ne peut être exclue. En effet, dans certains groupes de familles, la bicuspide valvulaire aortique une des principales causes du développement de la sténose aortique comme précédemment mentionné, semble être une atteinte inhérente transmise selon un mode autosomique dominant avec une pénétrance variable. (11) C'est aussi le cas dans d'autres familles, sans atteintes congénitales, où plusieurs générations de descendants issues d'un même ancêtre ont été rapportées comme ayant développés une sténose aortique calcifiante. (11) La présence d'une mutation sur le gène NOTCH1 a par ailleurs été rapportée dans plusieurs familles présentant des anomalies congénitales et de la calcification valvulaire aortique. (28) Une récente étude d'association génétique pangénomique ou dite encore «genome-wide association study» effectuée à partir de trois larges études de population, a identifié une forte association entre une variation génétique proche du gène codant pour la lipoprotéine (a) [Lp(a)] et un niveau plasmatique élevé de Lp(a), ainsi que la présence de calcification valvulaire et l'incidence de sténose aortique calcifiante. (29)

#### *1.4.1.2 Les facteurs de risque cliniques*

La sténose aortique calcifiante présente plusieurs facteurs de risque cliniques en commun avec l'athérosclérose. Elle est notamment associée à l'âge, le sexe masculin, la dyslipidémie, l'hypertension, le diabète, le syndrome métabolique, le tabagisme ou encore la dysfonction rénale. (6;11;30) Du point de vue de la progression de la maladie, les principaux facteurs risque connus à ce jour sont l'âge et la sévérité de départ de la sténose (Table 1.1). (23;31) D'autres facteurs de risque tels que le syndrome métabolique ou encore l'hypertension artérielle ont été aussi mis en évidence dans de récentes études de cohorte. (32-35)

	Analyses MCVA		
	Transversal	Incidence	Progression
Age	+++	+++	+++
Sexe masculin	++/-	++	0
Taille	++	++	0
Indice de masse corporelle	++	++	0
Hypertension	++	++	0
Diabète	+++	+++	0
Syndrome métabolique	++	++	+
Dyslipidémie	++	++	0
Tabagisme	++	++	+
Dysfonction rénale	+	0	0
Marqueurs inflammatoire	+	0	0
Phosphore	++	0	n/a
Niveau de calcium sanguin	0	0	n/a
Score calcique de la valve	n/a	n/a	+++

**Table 1.1: Résumé des principaux facteurs de risque associés à l'incidence et la progression de la sténose aortique calcifiante. Tiré de: (31). MCVA : maladie de la calcification de la valve aortique; + : association positive faible; ++ : association positive modérée +++ : association positive forte; - : association négative faible; 0 : pas d'association observée; n/a : non applicable**

#### 1.4.2 Processus d'inflammation

L'inflammation joue un rôle prépondérant dans les mécanismes physiopathologiques impliqués dans la sténose aortique calcifiante. En effet, la phase d'initiation de la maladie pourrait être déclenchée par l'endommagement et/ou dérèglement de la couche endothéliale résultant d'un important stress mécanique imposé aux feuillets de la valve aortique (Figure 1.5). (26;30) L'endothélium endommagé permettrait ainsi l'infiltration et la rétention de lipides et de lipoprotéines dans la valve ainsi qu'une réponse inflammatoire avec le recrutement de cellules inflammatoires. (36;37) L'oxydation des lipides accumulés augmenterait l'activité inflammatoire et la libération de cytokines pro-inflammatoires au sein de la valve. (38;39) La combinaison à la fois des dommages sur la couche endothéliale et l'accumulation de lipides pourrait être des facteurs déclencheurs du processus d'inflammation chronique dans la sténose aortique calcifiante.

#### 1.4.3 Processus de fibrose

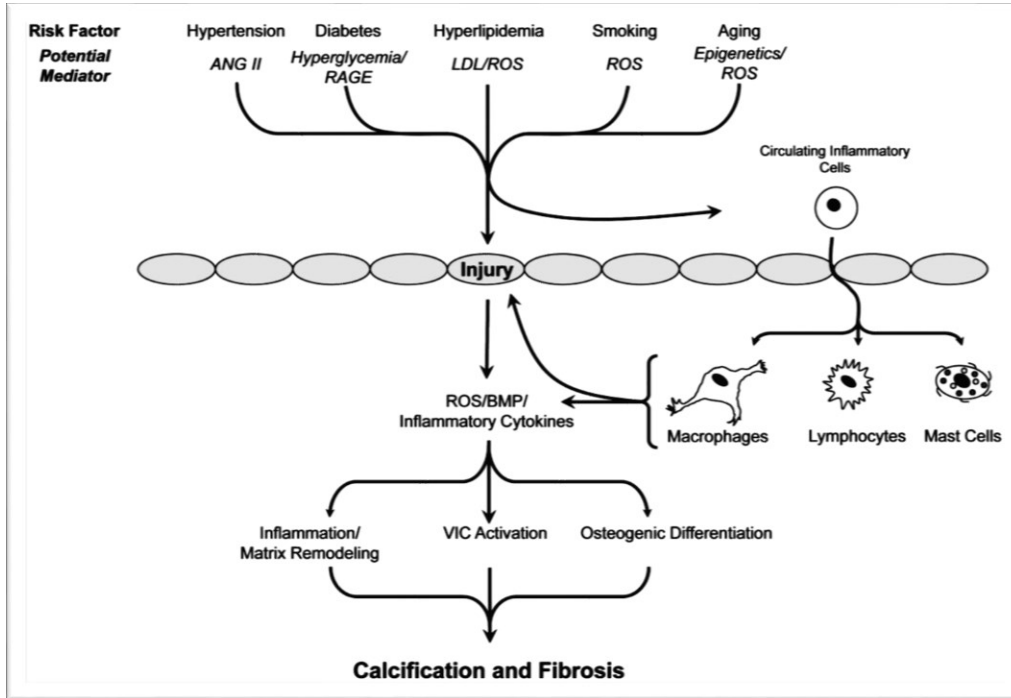
Le remodelage de la matrice extracellulaire de la valve aortique est aussi une des caractéristiques prédominantes de la pathogénèse de la sténose aortique calcifiante. Des observations histologiques ont mises en évidence la présence de fibrose au niveau des feuillets valvulaires, causée entre autres



par l'accumulation excessive et désorganisée de collagène et d'élastine. (40;41) L'activité inflammatoire au sein de la valve pourrait contribuer à la transdifférenciation des cellules interstitielles en myofibroblastes. (2) Les myofibroblastes activés pourraient sécréter activement du collagène à l'origine de la fibrose valvulaire. (42) En outre, l'expression et l'activation de métalloprotéinases matricielles semblent être aussi des acteurs du mécanisme de remodelage à l'origine de la fibrose de la valve aortique. (2;5) Une suractivation du système rénine-angiotensine (SRA) au niveau local pourrait être aussi un contributeur majeur du processus d'inflammation et de fibrose observé dans la sténose aortique calcifiante (Figure 1.5). (35;43-45)

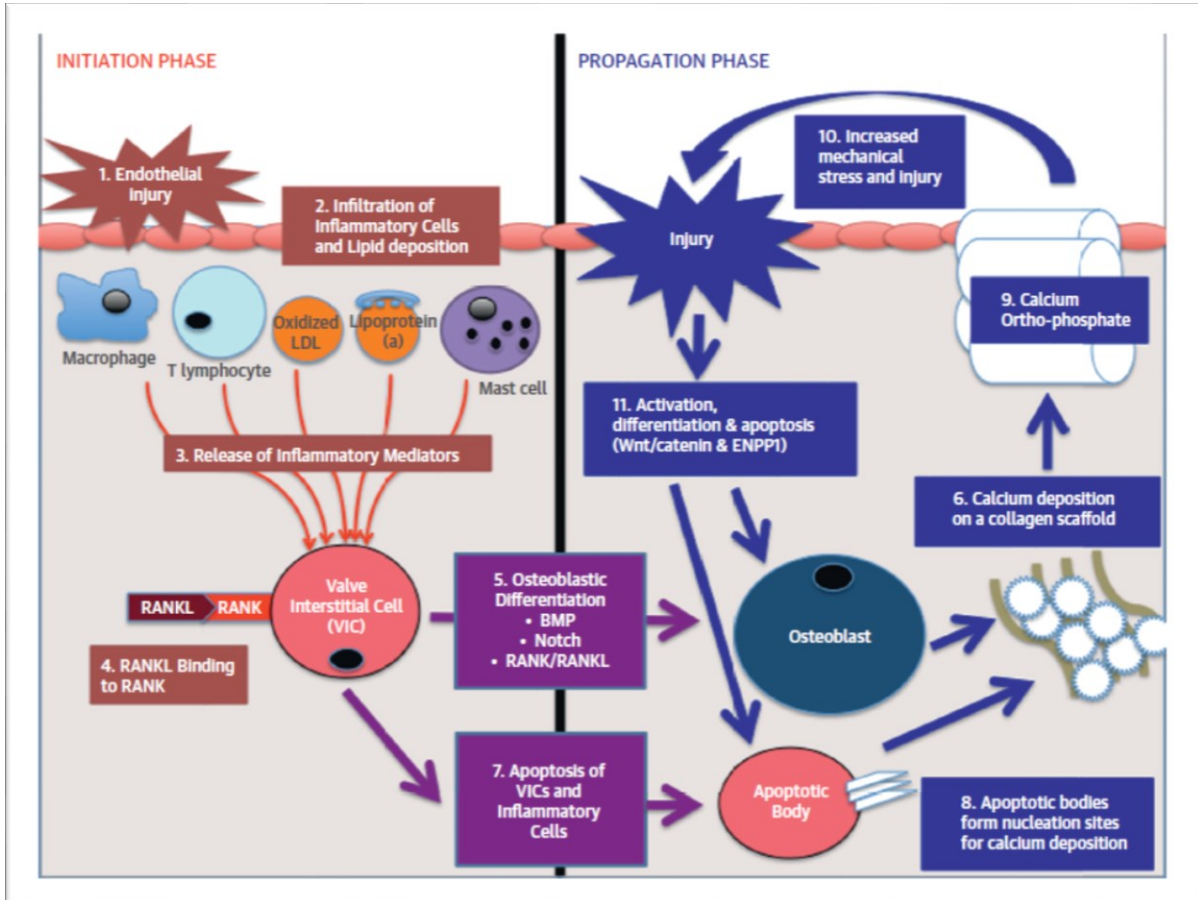
#### 1.4.4 Processus de calcification

La calcification est le déterminant majeur à l'origine de la perte progressive de mobilité des feuillets valvulaires et à l'obstruction de la valve dans la sténose aortique calcifiante. Des évidences histologiques ont démontré qu'elle était la principale caractéristique de valves humaines sténosées. (46) Le processus de calcification des feuillets valvulaires pourrait être semblable à celui qui est normalement observé dans le cas de la formation de l'os squelettique. Cette hypothèse est supportée par des découvertes histologiques, montrant la présence de matrices osseuses au sein de valves explantées chez des patients atteints de sténose aortique sévère. (47;48) Plusieurs études à la fois expérimentales et animales ont également mise en évidence des cascades de signalisation de l'ostéogénèse pouvant contribuer à l'initiation et la progression de la calcification de la valve aortique. (28;49-53) De plus, le processus d'inflammation chronique pourrait être à la base de ces cascades de signalisation ostéogéniques notamment par l'activation des mécanismes de transdifférenciation des cellules interstitielles en ostéoblastes (Figure 1.5). (2;26;30) Cependant, même si les processus pro-ostéogéniques semblent être d'importants contributeurs au mécanisme de calcification dans la sténose aortique calcifiante, d'autres processus pathologiques pourraient également jouer un rôle dans la calcification valvulaire. La nécrose cellulaire et l'apoptose sont des mécanismes qui conduisent à la formation de nodules de calcification et ont été déjà observés dans les valves sténosées. (42) D'autre part, une diminution dans la production de protéines anti-calcifiante telles que la *Matrix Gla Protein* ou encore la *Féruine A* pourrait également être une des conséquences du processus de calcification valvulaire. (42;54-56)



**Figure 1.5:** *Vue d'ensemble des facteurs de risque et des mécanismes qui pourraient contribuer à la calcification et fibrose de la valve aortique. Tiré de: (42) ANG II : angiotensin II; RAGE : receptor for advanced glycosylation end products; LDL : low-density lipoproteins; ROS : reactive oxygen species; BMP : bone morphogenetic protein; VIC : valvular interstitial cell. Les formes ovales représentent les cellules endothéliales*

Enfin, de récentes observations suggèrent qu'une fois le mécanisme de calcification initié, ce serait un processus auto-entretenu, impliquant à la fois l'augmentation du stress mécanique imposé à la valve aortique, endommageant de façon continuél l'endothélium valvulaire, les mécanismes d'apoptose et d'activation des voies similaires à l'ostéogénèse, le tout selon une boucle de rétroaction positive (Figure 1.6). (57)



**Figure 1.6: Représentation schématique de la physiopathologie de la sténose aortique calcifiante.** Tiré de (57) LDL : low-density lipoprotein; RANKL : receptor activator of nuclear kappa B ligand; RANK : receptor activator of nuclear kappa B; VIC : valvular interstitial cell; BMP : bone morphogenetic protein; ENPP1 : ectonucleotide pyrophosphate 1

## 1.5 Le système artériel

Plusieurs faisceaux d'indices suggèrent que la sténose aortique calcifiante pourrait également avoir une atteinte systémique et ne serait donc pas strictement limitée à une affection de la valve aortique. Dans ce contexte, le rétrécissement valvulaire aortique serait plutôt une partie d'un continuum, impliquant des processus similaires à l'athérosclérose ou encore l'élastocalcinose médiale. (26;58) À cet égard, il a été démontré qu'une large proportion des patients avec sténose aortique calcifiante présentent de l'hypertension artérielle en lien avec la diminution de la compliance artérielle systémique (CAS) et l'augmentation des résistances vasculaires systémique (RVS). (59) De plus, cette atteinte artérielle présente des répercussions néfastes sur la fonction du ventricule gauche, indépendamment de la sévérité de la sténose valvulaire et est associée au développement plus précoce des symptômes chez les patients atteints de sténose aortique. (59) En effet, les patients

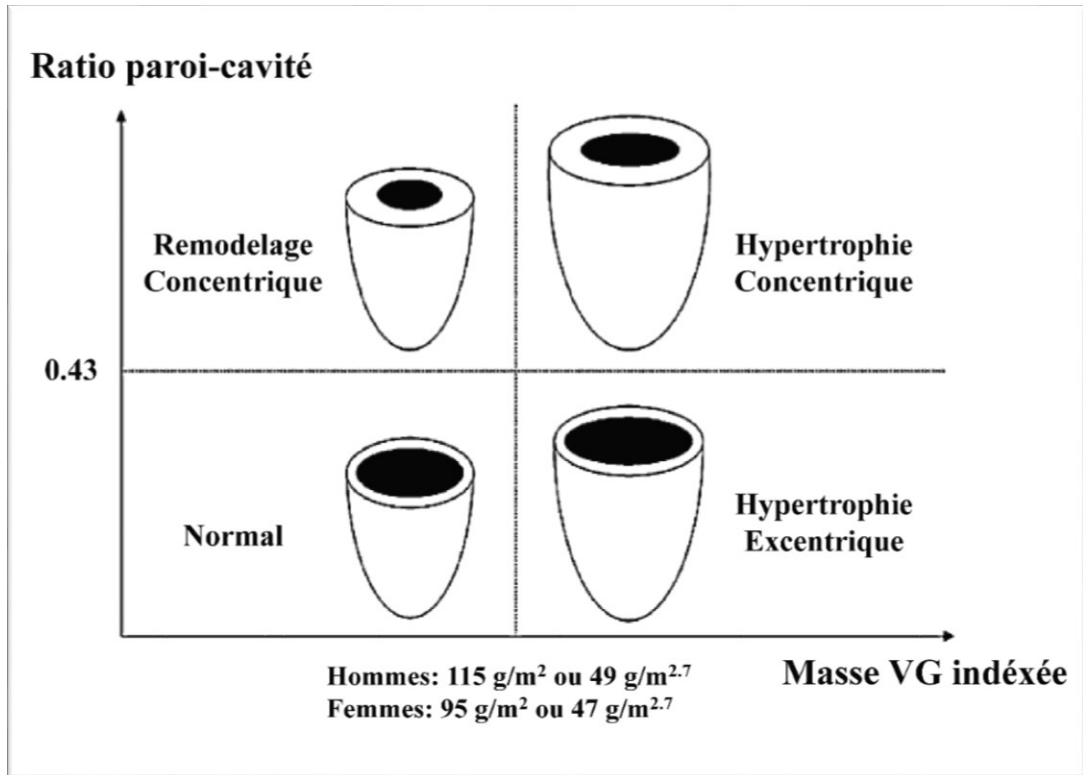
atteints de sténose aortique calcifiante ont souvent une double charge, valvulaire et artérielle, qui impact la fonction ventriculaire gauche. Dans le but de pouvoir évaluer cette double charge, des travaux issus de notre groupe de recherche ont permis d'élaborer un nouvel indice nommé l'impédance valvulo-artérielle ( $Z_{va}$ ). (59) Cet indice évalue la charge hémodynamique globale (valvulaire et artérielle) imposée au ventricule gauche et s'est par ailleurs révélé supérieur aux paramètres standards d'évaluation de la sévérité de la sténose valvulaire pour prédire la dysfonction ventriculaire gauche et les événements adwerses. (59-62)

## 1.6 Le ventricule gauche

Comme mentionné dans la section précédente, la sténose aortique calcifiante affecte d'autres organes en plus de la valve aortique. Le rétrécissement de la valve aortique impose une surcharge de pression au ventricule gauche. (24) En réponse à cette augmentation de pression, le ventricule gauche va se remodeler et/ou s'hypertrophier afin de normaliser la tension pariétale et ainsi maintenir une fonction d'éjection du sang normale. Ce mécanisme souvent décrit comme compensatoire est défini par la Loi de Laplace selon la formule suivante :

$$\sigma = \frac{P \times r}{2h}$$

où  $\sigma$  représente la tension pariétale,  $P$  la pression interne du ventricule gauche,  $r$  le rayon du ventricule gauche et  $h$  l'épaisseur des parois ventriculaire. La réponse hypertrophique du ventricule gauche à la surcharge de pression est par ailleurs très hétérogène dans la population de patients avec sténose aortique calcifiante. (62;63) Les patrons de remodelage ventriculaire observés sont le remodelage concentrique, hypertrophique concentrique et hypertrophique excentrique (Figure 1.7). (62)



*Figure 1.7: Patrons de remodelage du ventricule gauche. Tiré de (60)*

Cependant le mécanisme de remodelage que développe le ventricule dans le but de maintenir une tension pariétale normale se révèle en réalité néfaste, puisqu'il est associé au développement de symptômes, d'insuffisance cardiaque, à l'augmentation du risque d'évènements cardiovasculaires, du risque opératoire et du taux de mortalité à long terme post-remplacement valvulaire aortique. (64-68) D'autres contributeurs tels que l'âge, le sexe, la coexistence de l'hypertension artérielle, de la maladie coronarienne ou encore des anomalies métaboliques associées à la sténose aortique calcifiante peuvent aussi moduler la réponse ventriculaire. (69-72)

## 2 Diagnostic et Évaluation de la Sténose Aortique

### 2.1 Présentation clinique

La suspicion d'une sténose aortique peut être initialement établit par un simple examen physique. La palpation des artères carotides, afin de déterminer la pression aortique centrale qui est reflétée par le temps et l'amplitude des ondes de pouls carotidiennes; l'auscultation de la location, de l'intensité, du timing et de la radiation du murmure systolique; l'évaluation du dédoublement du second bruit cardiaque ou encore l'examen de signes d'insuffisance cardiaque sont des éléments clés de l'examen physique pouvant suspecter la présence d'une sténose aortique. Cependant ces paramètres ne sont pas les plus précis pour faire un diagnostic fiable et évaluer la sévérité de la maladie.

### 2.2 L'échocardiographie Doppler

L'échocardiographie Doppler est l'outil clinique de référence pour l'évaluation des individus connus ou suspectés de présenter une sténose aortique calcifiante. (73-75) Elle permet entre autres une évaluation non invasive de l'anatomie et de la fonction de la valve aortique mais aussi du ventricule gauche et ce avec une haute qualité de résolution temporelle et spatiale.

#### 2.2.1 Évaluation de l'anatomie de la valve aortique

L'évaluation de l'anatomie valvulaire aortique est déterminée à partir de l'échocardiographie transthoracique en deux dimensions sur de multiples plans d'images. La combinaison des vues parasternale long axe et court axe permettent d'identifier le nombre de feuillets valvulaires au cours de la phase de systole, l'évaluation de la mobilité des feuillets ou encore de déterminer semi-quantitativement le degré de calcification de la valve aortique. (74)

#### 2.2.2 Évaluation de la sévérité hémodynamique

L'évaluation de la sévérité hémodynamique et donc de la fonction valvulaire s'effectue à partir de 3 principaux paramètres hémodynamiques: la vitesse transvalvulaire maximale ( $V_{\max}$  en m/s), le gradient moyen de pression transvalvulaire ( $\Delta P$  moyen en mm Hg) et l'aire valvulaire aortique (en  $\text{cm}^2$ ).

##### 2.2.2.1 La vitesse transvalvulaire maximale et le gradient de pression transvalvulaire

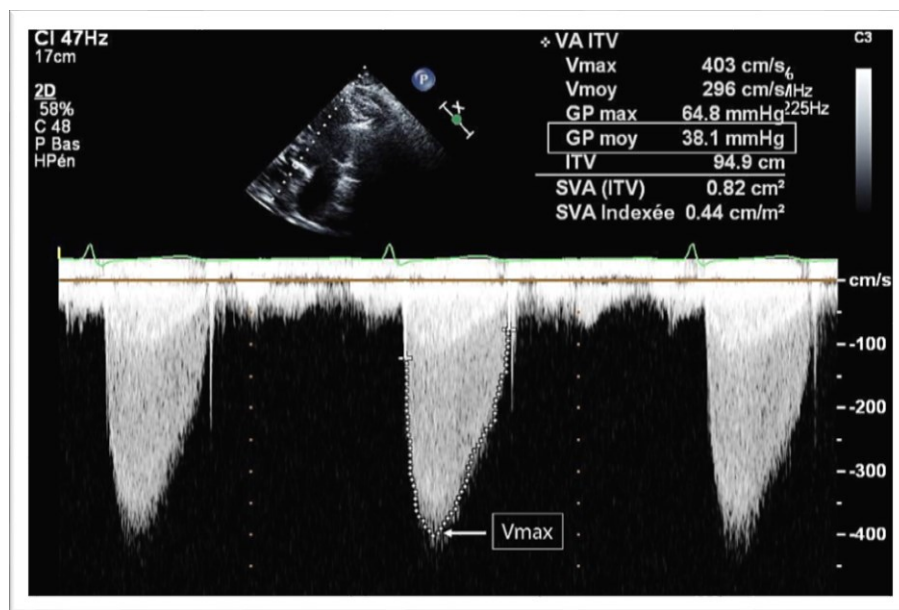
La mesure de la vitesse transvalvulaire maximale ou  $V_{\max}$  repose sur le principe simple que plus le rétrécissement valvulaire s'accroît et donc que la sévérité de la sténose valvulaire progresse, plus la vitesse à laquelle le sang passe à travers l'orifice valvulaire sténosé augmente. La mesure de la  $V_{\max}$

se réalise à l'aide d'une sonde Doppler continue et exige une évaluation très précise sur plusieurs fenêtres acoustiques (i.e. apicale, parasternale droit, suprasternale et sous-costale) afin de déterminer la plus haute valeur de  $V_{\max}$  (Figure 2.1). De plus, pour un enregistrement optimal des vitesses, il est indispensable d'avoir un alignement parallèle de la sonde Doppler continue par rapport à la direction du flot sanguin, pour limiter les possibilités d'une sous-estimation de la  $V_{\max}$ . Il est à noter que la  $V_{\max}$  est le paramètre hémodynamique le plus reproductible et le meilleur prédicteur d'évènements cliniques dans la population de patients avec sténose aortique, cependant ce dernier paramètre présente le désavantage d'être dépendant du débit sanguin. (73-75)

Le gradient de pression transvalvulaire ou  $\Delta P$  représente la différence de pression entre le ventricule gauche et l'aorte durant la phase de systole. Il est dérivé des vitesses à l'aide de l'équation de Bernoulli simplifiée, basée sur le principe de conservation de l'énergie dans un système clos:

$$\Delta P = 4v^2$$

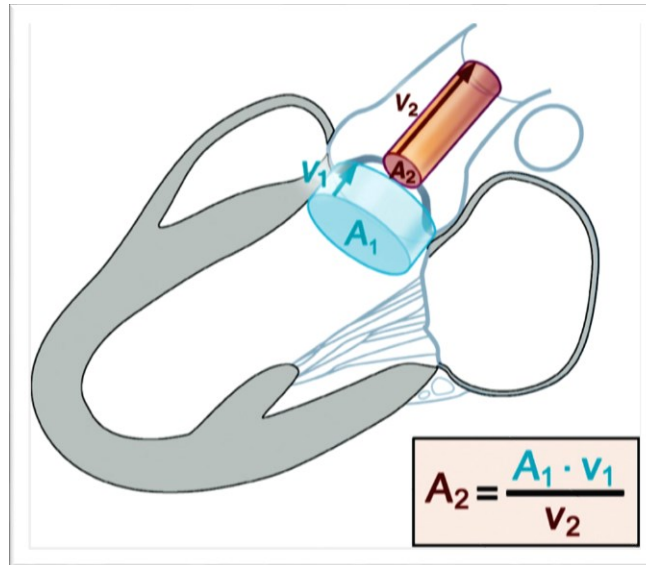
Le  $\Delta P$  moyen représente comme son nom l'indique, la moyenne des gradients de pression instantanés sur l'ensemble de la phase d'éjection du sang. Il est obtenu en traçant la courbe des vitesses issue de la mesure de la  $V_{\max}$  (Figure 2.1). Ce second paramètre hémodynamique nécessite une mesure précise de la  $V_{\max}$  pour être fiable et tout comme la  $V_{\max}$ , il dépend du débit sanguin, ce qui constitue ses principales limites. (73-75)



**Figure 2.1:** Mesure de la vitesse maximale et du gradient moyen de pression transvalvulaire

### 2.2.2.2 L'aire valvulaire

L'aire valvulaire est le troisième paramètre hémodynamique utilisé en pratique clinique pour l'évaluation de la sévérité du rétrécissement valvulaire aortique. (73;74) L'aire valvulaire est calculée à partir de l'équation de continuité (Figure 2.2), basée sur le principe de la conservation de masse, c'est-à-dire que le volume sanguin qui passe à travers la chambre de chasse du ventricule gauche (ou CCVG) est identique à celui qui passe à travers l'orifice valvulaire sténosé.



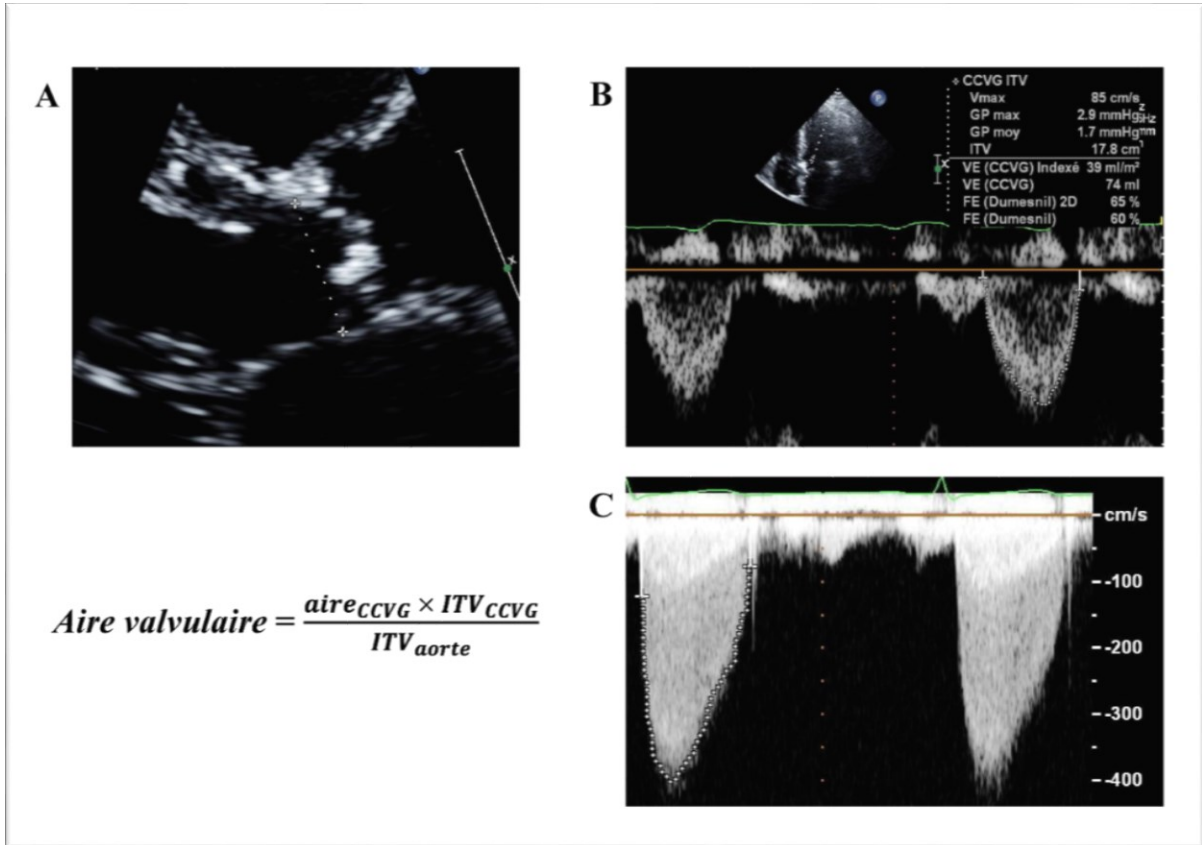
**Figure 2.2:** Représentation schématique de l'équation de continuité. Tiré de: (74)

Le volume sanguin étant le produit de l'aire à travers lequel il passe et de sa vitesse (intégrale temps-vélocité, ITV en cm) en un point donné, le calcul de l'aire valvulaire se fait selon la formule suivante:

$$\text{Aire valvulaire} = \frac{\text{aire}_{CCVG} \times \text{ITV}_{CCVG}}{\text{ITV}_{aorte}}$$

où  $\text{ITV}_{aorte}$  correspond à l'intégrale temps-vélocité dans l'aorte au niveau de l'orifice sténosé. Ce calcul de l'aire valvulaire requiert ainsi la mesure de la  $V_{\max}$ , du diamètre de la CCVG à l'insertion des feuillets valvulaires en milieu de systole et celle des vélocités dans la CCVG à l'aide d'une sonde Doppler pulsée (Figure 2.3).

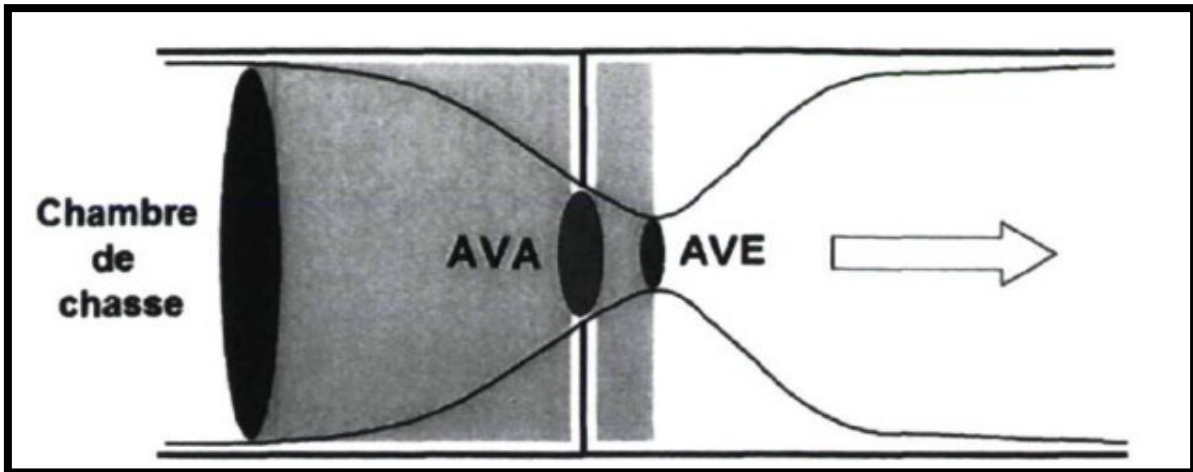




**Figure 2.3: Paramètres nécessaires au calcul de l'aire valvulaire.**

*A : Mesure du diamètre de la chambre de chasse du ventricule gauche (CCVG) à l'insertion des feuillets valvulaires pour la détermination de l'aire de la CCVG; B : mesure de l'intégrale temps-vitesse (ITV) dans la CCVG; C : mesure de l'ITV dans l'aorte*

L'aire valvulaire par l'équation de continuité offre l'avantage d'être une mesure relativement moins flou dépendant comparativement à la  $V_{\max}$  et au  $\Delta P$  moyen, de plus elle représente l'aire valvulaire effective (AVE), c'est-à-dire l'aire de la section, située en aval de l'orifice sténosé, où le volume sanguin est le plus étroit (i.e. vena contracta), et non l'aire valvulaire anatomique (AVA). (74) Cette aire effective est plus petite que l'aire anatomique en raison du phénomène de contraction du flot (Figure 2.4). (76)



*Figure 2.4: Représentation schématique du phénomène de contraction de flot. Tiré de : (76)*

L'aire valvulaire peut aussi être indexée par la surface corporelle du patient, tout particulièrement chez les patients de petite taille où l'aire valvulaire non indexée par la surface corporelle a plutôt tendance à sous-estimer la sévérité de la sténose valvulaire. À l'inverse chez les individus en surpoids ou obèses, c'est l'indexation de l'aire valvulaire qui conduit généralement à une surestimation de la sévérité et s'avère dans ce cas moins utile pour le diagnostic clinique.

Enfin, la principale limite de l'aire valvulaire est qu'elle nécessite l'acquisition de trois autres mesures, ce qui peut être à l'origine d'erreurs de mesures.

### 2.2.3 Les grades de sévérité

La sévérité de la sténose aortique calcifiante est définie à l'aide des trois principaux paramètres hémodynamique que sont la  $V_{max}$ , le  $\Delta P$  moyen et l'aire valvulaire, et ceci selon différentes valeurs seuils. Ces différents seuils permettent de catégoriser la sévérité de la sténose selon qu'elle soit légère, modérée ou sévère et sont donc indispensables pour la prise en charge et le traitement des patients (Table 2.1). (74;75;77)

	$V_{\max}$ , m/s	$\Delta P$ moyen, mm Hg	Aire valvulaire, $\text{cm}^2$
<b>Sclérose aortique</b>	< 2.0	-	-
<b>Sténose aortique légère</b>	2.0 – 2.9	< 20	> 1.5
<b>Sténose aortique modérée</b>	3.0 – 3.9	20 – 39	1.0 – 1.5
<b>Sténose aortique sévère</b>	$\geq 4.0$	$\geq 40$	< 1.0

*Table 2.1: Critères d'évaluation de la sévérité hémodynamique de la sténose aortique calcifiante*

#### 2.2.4 Évaluation des composantes artérielles

Tel que mentionné dans la section 1.5, de nombreux patients peuvent également présenter une atteinte artérielle de la maladie valvulaire. De plus, cette atteinte artérielle peut interférer avec l'évaluation de la sévérité valvulaire, il est donc important de pouvoir évaluer la composante artérielle en plus de la fonction valvulaire chez les patients atteints de sténose aortique calcifiante. L'échocardiographie Doppler offre ainsi une estimation de l'atteinte artérielle par le calcul de trois principaux indices hémodynamiques: la compliance artérielle, la résistance vasculaire systémique et l'impédance valvulo-artérielle.

##### 2.2.4.1 La compliance artérielle et la résistance vasculaire systémique

La CAS caractérise l'élasticité globale des gros vaisseaux (aorte et grosses artères), en somme leur capacité à se distendre lors de la phase de systole et reprendre leur forme normale durant la diastole. De par leur propriété d'élasticité, les gros vaisseaux ont une fonction tampon, permettant d'emmagasiner le volume sanguin tout en amortissant la pression systolique durant la phase d'éjection du sang et ensuite restituer le volume sanguin durant la diastole permettant ainsi de maintenir une pression diastolique normale. En cas de perte d'élasticité, il y a une diminution de la CAS entraînant ainsi l'augmentation de la pression artérielle systolique et de la diminution de la pression diastolique (i.e. différentiel de pression artérielle). Une CAS diminuée est définie par une valeur  $\leq 0.6 \text{ ml/m}^2/\text{mm Hg}$ . (59) Le calcul de la compliance artérielle s'effectue selon la formule suivante:

$$CAS = \frac{VE_i}{PAS - PAD}$$

où  $VE_i$  correspond au volume d'éjection indexé par la surface corporelle,  $PAS$  la pression artérielle systolique et  $PAD$  la pression artérielle diastolique mesurées au brassard.

La RVS représente la force qui s'oppose à l'écoulement du sang au niveau du lit vasculaire. Elle dépend principalement de la viscosité du sang et de la taille des vaisseaux, plus la taille des vaisseaux sera petite plus forte sera la résistance à l'écoulement du sang. Une valeur >2000 dyn·s/cm<sup>5</sup> indique une résistance vasculaire sévère. (62) Le calcul de la RVS se fait selon la formule suivante:

$$RVS = \frac{PAM \times 80}{\text{débit cardiaque}}$$

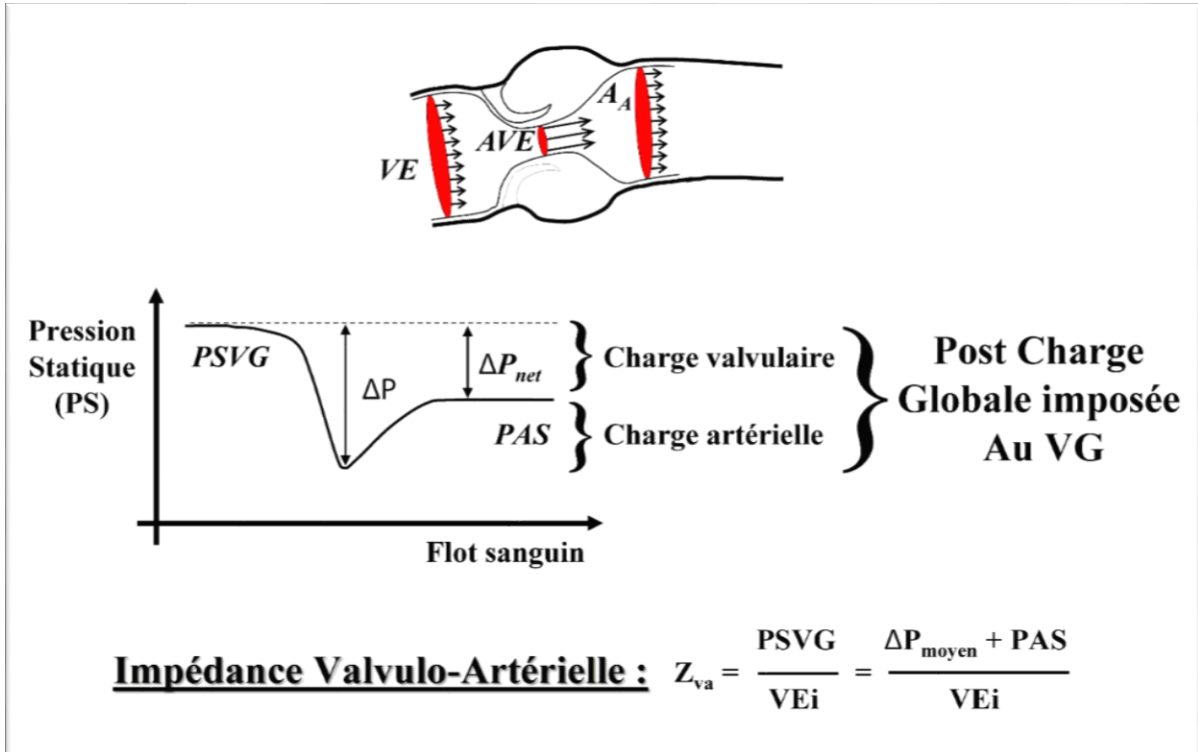
où *PAM* correspond à la pression artérielle moyenne.

#### 2.2.4.2 L'impédance valvulo-artérielle

Comme précédemment exposé dans la section 1.5, la  $Z_{va}$  fournit une estimation de la charge hémodynamique globale imposée au ventricule gauche. Elle représente le coût en mm Hg de chaque millilitre de sang, indexé par la surface corporelle, éjecté par le ventricule gauche (Figure 2.5). (59;62)

$$Z_{va} = \frac{PAS + \Delta P \text{ moyen}}{VE_i}$$

où *PAS* correspond à la pression artérielle systolique,  $\Delta P \text{ moyen}$  le gradient de pression transvalvulaire moyen et  $VE_i$  le volume d'éjection indexé par la surface corporelle. Des valeurs >3.5 mm Hg/ml/m<sup>2</sup> et >4.5 mm Hg/ml/m<sup>2</sup> vont définir respectivement une augmentation modérée et sévère de la charge globale imposée au ventricule. (59;61;62)



**Figure 2.5:** Représentation schématique du mécanisme de charge globale imposé au ventricule gauche. Tiré de: (59).  $A_A$ : aire au niveau de l'aorte ascendante;  $AVE$ : aire valvulaire effective;  $\Delta P$ : gradient de pression transvalvulaire;  $PAS$ : pression artérielle systolique;  $PSVG$ : pression systolique du ventricule gauche;  $VE$ : volume d'éjection;  $VEi$ : volume d'éjection indexé;  $VG$ : ventricule gauche;  $Z_{va}$ : impédance valvulo-artérielle

## 2.3 La tomographie cardiaque

### 2.3.1 Principe et application clinique

La tomographie est une technique d'imagerie non invasive couramment utilisée pour l'étude de structures anatomiques. Son principe fondamental veut que la densité d'un tissu traversé par un faisceau de rayons X puisse être mesurée à partir du calcul du coefficient d'atténuation. Au cours du balayage de la section du corps à étudier par un faisceau de rayons X, de multiples coupes du corps d'une épaisseur de l'ordre du millimètre sont acquises. Les données acquises sont par la suite reconstruites à l'aide d'algorithmes en images de deux ou trois dimensions permettant l'analyse des structures anatomiques.

L'imagerie des artères coronaires pour l'évaluation de la maladie coronarienne constitue la principale indication clinique de tomographie cardiaque. (78) Cependant, la tomographie cardiaque s'avère également utile pour l'évaluation de la charge calcique dans la maladie valvulaire (79-81). La tomographie à faisceau d'électrons et la tomographie à

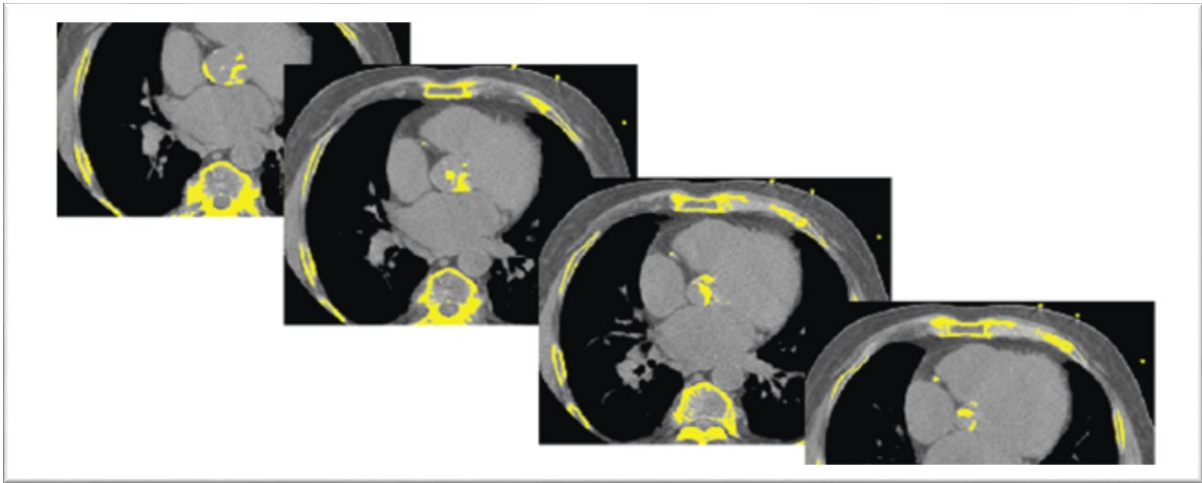
multicoupes constituent les scanners de référence pour l'examen de tomодensitométrie cardiaque. (82;83) Le premier offre l'avantage d'une acquisition rapide des images (50 à 100 ms par coupe) ainsi qu'une exposition aux rayons X moins importante, mais avec cependant un faible rapport signal/bruit et donc une moins bonne qualité d'image que le second type de scanner. (82;83) Par comparaison, la tomодensitométrie à multicoupes utilise un tube de rayons X en rotation fournissant un faisceau de photons captés par plusieurs détecteurs, ce qui permet de générer plusieurs coupes axiales en seule rotation du tube. Ceci offre l'avantage d'une meilleure couverture du cœur, avec notamment une meilleure résolution spatiale comparativement à la tomодensitométrie à faisceau d'électrons (épaisseur des coupes d'environ 1 mm versus 3 mm) ainsi qu'un meilleur rapport signal/bruit et donc une meilleure qualité d'image. Néanmoins, comparativement à la tomодensitométrie à faisceau d'électrons, la tomодensitométrie à multicoupes est associée à une exposition aux radiations plus importante. (79;80) Il convient de préciser que l'exposition aux radiations constitue la principale limite de la tomодensitométrie, avec des doses efficaces pouvant être très variables selon le type d'appareil ou d'examen qui est utilisé (82;84). Dans le cas d'un examen de tomодensitométrie cardiaque effectué pour la détermination du score calcique valvulaire/coronaire, la dose efficace associée est faible, généralement entre 1 et 2 millisievert (mSv), ce qui équivaut à un ensoleillement naturel de l'ordre d'une année. Il est généralement admis que des doses même très faibles de radiation pourraient être potentiellement cancérogènes, toutefois à ce jour, il n'existe pas de preuve formelle quant au risque de cancer qui serait directement relié à la tomодensitométrie cardiaque pour l'évaluation de la charge calcique. Dans le cas de l'angiographie coronaire par tomодensitométrie, examen fréquemment utilisé pour la détection de lésion coronarienne, la dose efficace associée peut varier entre 6 à 10 mSv par examen (82), avec néanmoins un risque d'incidence du cancer du sein ou des poumons moins élevé comparativement à d'autres facteurs risques communs (85). Il est tout de même fortement recommandé de limiter l'accumulation des examens mais aussi prendre en compte l'âge auquel un individu peut être exposé à cet examen. En effet, une exposition excessive chez des individus jeunes pourrait représenter un danger à long terme comparativement à des individus très âgés et dont la survie ne serait pas assez longue pour permettre le développement potentiel d'un cancer suite à l'exposition aux radiations. Avec le développement des nouvelles générations de tomодensitomètres, de nouvelles stratégies visant à encore réduire les doses de radiations et donc le risque potentiel de développement de cancer sont de plus en plus disponibles.

## 2.3.2 L'évaluation de la calcification valvulaire aortique

### 2.3.2.1 Méthode de quantification

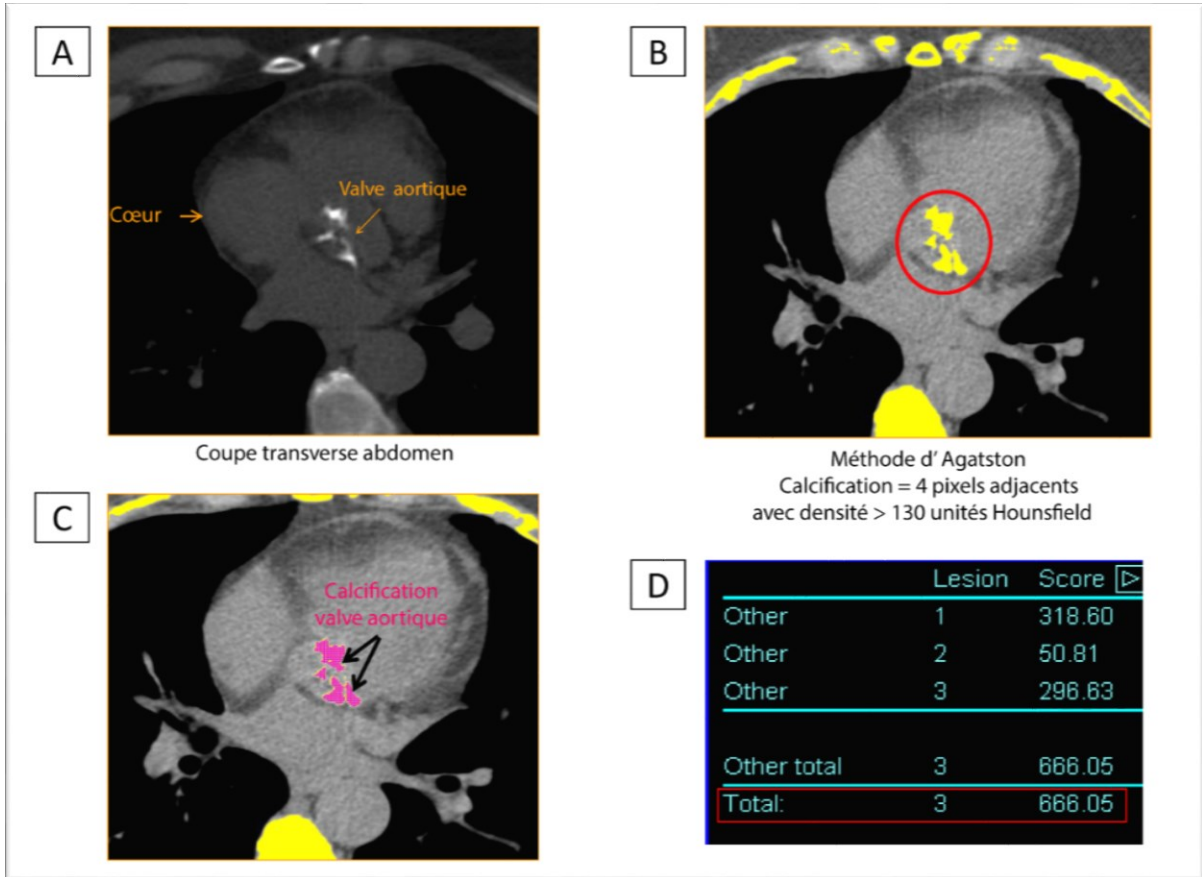
L'une des méthodes les plus fréquemment rapportée pour la quantification du score calcique est celle d'Agatston. (57;86;87) Cette méthode a été au préalable développée pour le calcul de la calcification des artères coronaires, mais son principe est tout aussi applicable dans l'évaluation de la calcification valvulaire aortique. En effet, la méthode d'Agatston définit la calcification comme étant au moins 4 pixels adjacents avec une densité supérieure à 130 unités Hounsfield (UH) et l'exprime en unité d'Agatston (UA). (86)

Une quantification adéquate du score de calcification valvulaire par cette méthode, nécessite au préalable la réalisation d'un examen de tomодensitométrie cardiaque sans contraste, couplé à un électrocardiogramme pour l'enregistrement des battements du cœur du patient. (78;88) Comme expliqué dans la section 2.3.1, plusieurs coupes du cœur vont être générées après le balayage du patient par les rayons X (Figure 2.6), et ce sont ces différentes coupes qui seront par la suite analysées afin de déterminer le score calcique.



**Figure 2.6:** *Vue des différentes coupes de la valve aortique nécessaires à la mesure du score calcique*

La mesure du score calcique est semi-automatique, elle s'effectue à l'aide d'un logiciel qui va mettre en évidence les zones de calcification sur chacune des coupes, celles qui correspondent à la calcification de la valve aortique sont sélectionnées par l'opérateur et un score de calcification est ainsi déterminé pour chacune des zones sur l'ensemble des coupes parcourant la valve aortique (Figure 2.7). La somme de chacune de ces zones permet ensuite de déterminer le score de calcification de la valve aortique (Figure 2.7).



**Figure 2.7: Quantification du score de calcification de la valve aortique.** A : Coupe transverse de l'abdomen; B : Détection de la calcification par le logiciel semi-automatique; C : Sélection des lésions correspondant à la calcification de la valve aortique; D : Calcul du score calcique valvulaire

Néanmoins, bien que le calcul du score calcique par la méthode d'Agatston soit souvent utilisé, il présente l'inconvénient d'être un score non-linéaire avec une moins bonne reproductibilité comparativement aux autres méthodes de quantification (score volumétrique et score en masse). (83;87)

### 2.3.2.2 Implication clinique

La tomodensitométrie cardiaque offre une détection précise ainsi qu'une bonne reproductibilité de la quantification de la calcification valvulaire aortique. (79;89) À cet égard, de précédentes études ont démontré que le score calcique valvulaire pouvait être complémentaire à l'évaluation de la sévérité de la sténose aortique par la méthode de référence qu'est l'échocardiographie Doppler, ceci tout particulièrement chez les patients présentant une discordance dans les critères de sévérité hémodynamique de la sténose aortique. (79-81) En outre, une récente étude a démontré une bonne association entre la progression hémodynamique et la progression de la calcification valvulaire,



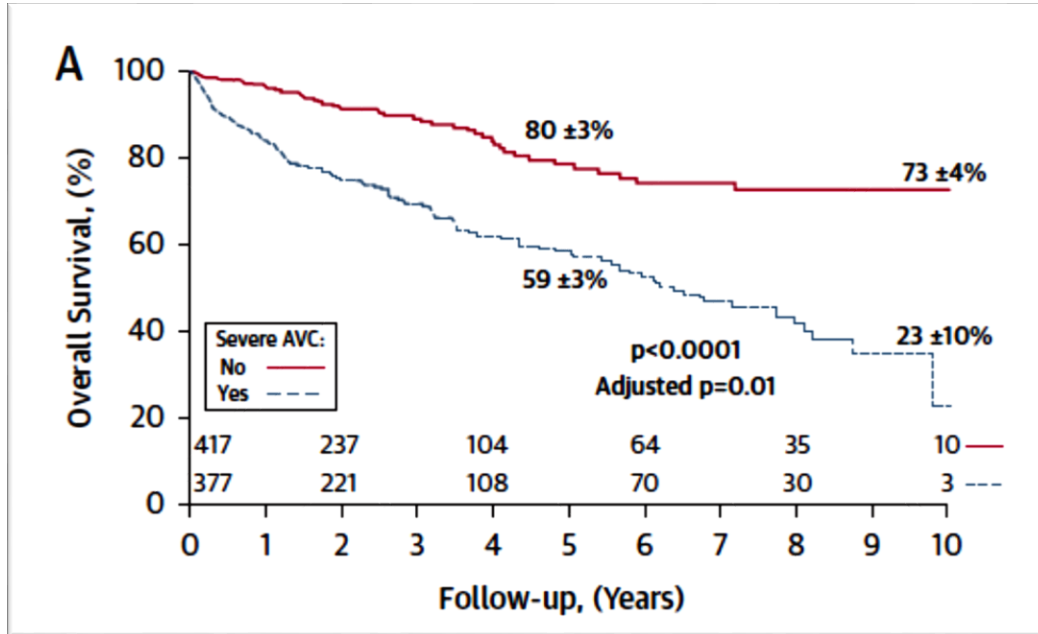
soulignant encore plus l'utilité du score calcique valvulaire par tomодensitométrie cardiaque. (90) Toutefois, même si le score calcique s'avère très utile, jusqu'à récemment aucun seuils adéquats n'avaient été définis afin de déterminer si une sténose valvulaire pouvait être sévère ou non, limitant ainsi l'utilisation de la tomодensitométrie dans ce contexte. (81)

Par ailleurs, en lien avec l'élaboration des seuils de sévérité par rapport au niveau de score calcique, une précédente étude a démontré que l'interprétation de ces seuils devrait être établit selon le sexe des individus. (91) En effet, pour une même sévérité hémodynamique, les femmes présentent une charge calcique moins importante que les hommes. (91) Dans ce contexte, des seuils spécifiques au sexe ont été déterminés afin d'identifier les patients présentant une sténose valvulaire sévère (Table 2.2). (81)

Sténose aortique calcifiante sévère						
Sexe	Score calcique valvulaire aortique, UA	Densité calcique valvulaire aortique, UA/cm <sup>2</sup>	Sensibilité, (%)	Spécificité, (%)	Valeur prédictive positive, (%)	Valeur prédictive négative, (%)
Hommes	2065	476	89	80	88	82
Femmes	1274	292	86	89	93	79

***Table 2.2: Valeurs seuils en fonction du sexe définissant une sténose aortique calcifiante sévère. Tiré de: (81)***

Ces seuils ont été récemment confirmés dans une étude, évaluant l'impact pronostic du score calcique valvulaire chez les patients atteints de sténose aortique calcifiante. (92) Dans cette étude incluant un large nombre de patients issus d'un registre multicentrique international, ceux présentant un score calcique sévère avaient un taux de survie nettement inférieur comparativement à ceux présentant un score non sévère ( $59 \pm 3\%$  versus  $80 \pm 3\%$  après 5 années de suivi) (Figure 2.8). (92) En analyse multivariée, un niveau de calcification valvulaire sévère demeurait un puissant prédicteur de mortalité, démontrant ainsi la valeur incrémentale du score calcique par tomодensitométrie dans l'évaluation des patients atteints de sténose aortique calcifiante. (92)



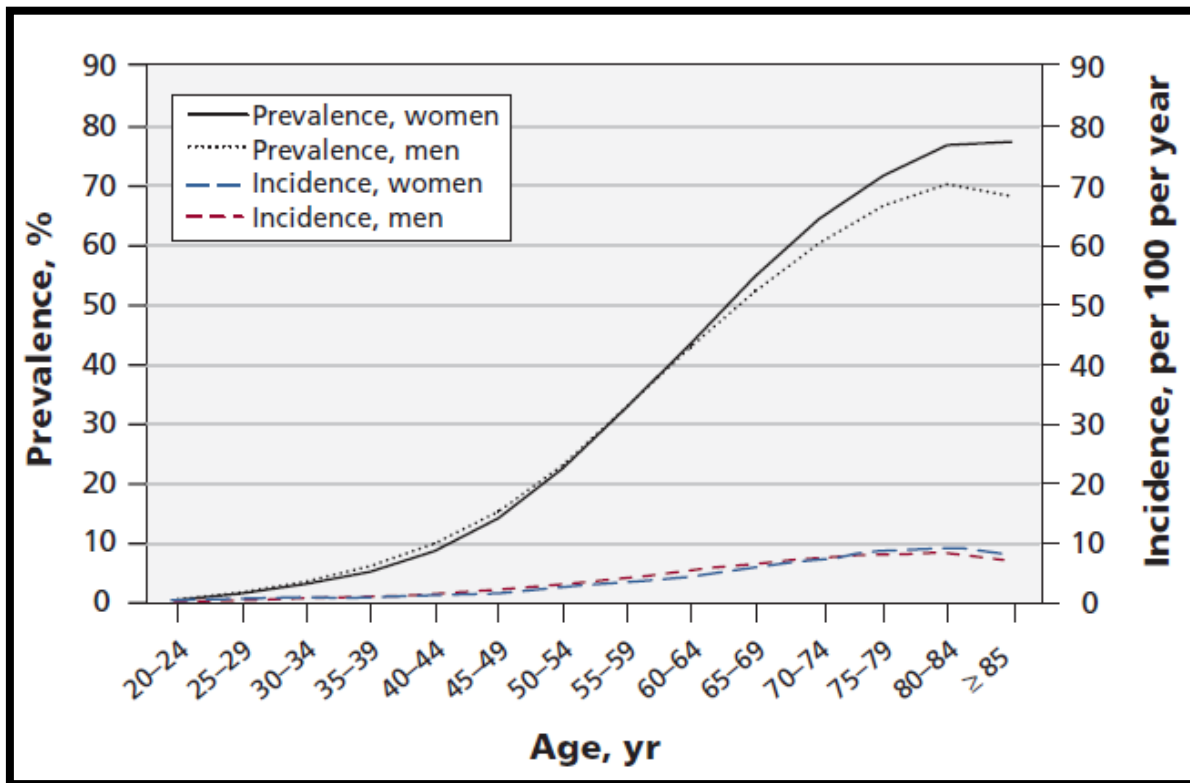
**Figure 2.8:** Effet du score de calcification valvulaire aortique sévère sur la survie des patients atteints de sténose aortique calcifiante. Tiré de: (92). AVC: score calcique valvulaire aortique. Ligne bleue: patients ayant un score calcique sévère ( $\geq 2065$  chez les hommes et  $\geq 1274$  chez les femmes); ligne rouge: patients n'ayant pas un score calcique sévère.

En résumé, même si la tomodensitométrie s'avère être un outil très efficace et très utile pour la mesure de la calcification valvulaire, cause majeure de la sténose valvulaire, il est néanmoins important de préciser qu'elle ne capte pas tout le fardeau de la maladie fibro-calcifiante comparativement à l'échocardiographie Doppler. En effet, le rétrécissement valvulaire aortique n'est pas uniquement lié à la calcification mais également à la fibrose des feuillets valvulaires. La fibrose valvulaire pourrait dans certains cas contribuer autant que la calcification valvulaire à la sténose de la valve et dans ce contexte, la tomodensitométrie pourrait conduire à des erreurs quant à la vraie sévérité de la sténose aortique.

### 3 Le Rôle de l’Hypertension Artérielle dans la Sténose Aortique

#### 3.1 Prévalence de l’hypertension

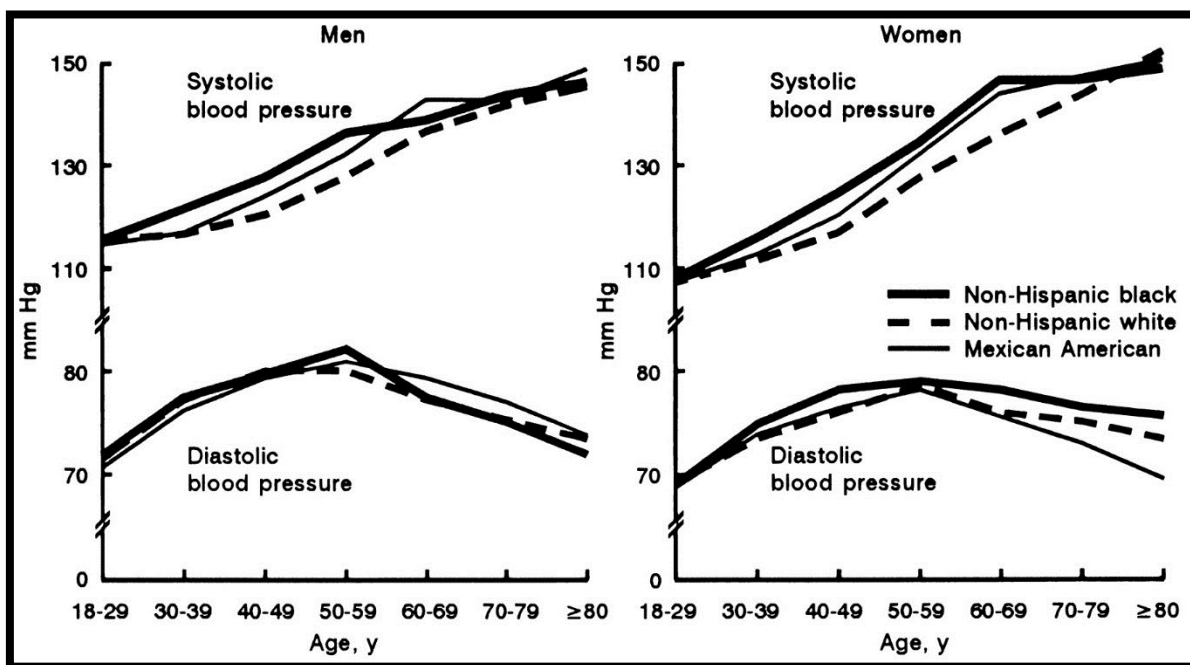
Tout comme la sténose aortique, l’hypertension artérielle systémique est une comorbidité communément présente dans la population de personnes âgées, avec une prévalence qui peut atteindre jusqu’à 80% des plus de 65 ans (Figure 3.1). (93) Dans ce contexte, il n’est donc pas rare que ces deux conditions puissent coexister.



*Figure 3.1: Incidence et Prévalence de l'hypertension en fonction de l'âge et du sexe entre 2007 et 2008 au Canada. Tiré de: (93)*

L’hypertension artérielle est la comorbidité la plus commune dans la population de patients atteints de sténose aortique calcifiante. (6;94) La proportion d’hypertension artérielle rapportée par de précédentes études, varie de 30 à 80% chez les patients présentant une sténose aortique calcifiante. (35;59;61;95-97) Il faut noter que cette large variation dans la prévalence de l’hypertension peut s’expliquer par les différences de conception de chacune de ces études. Les cohortes de patients plus jeunes en moyenne d’âge présentent généralement les pourcentages les moins importants et les cohortes plus âgées des pourcentages beaucoup plus importants. De plus parmi toutes les formes

d'hypertension artérielle, l'hypertension artérielle systolique, définie par une pression artérielle systolique  $\geq 140$  mm Hg, est la plus commune dans la population de patients atteints de sténose aortique calcifiante. (62;98) Cette dernière observation peut s'expliquer, comme mentionné dans la section 1.5, par l'importante proportion de patients pouvant avoir des manifestations de la maladie au niveau systémique également, se traduisant ainsi par l'augmentation de la rigidité artérielle. De plus, l'effet de l'âge ne doit pas être négligé, puisqu'au-delà des 50 ans, l'arbre artériel se rigidifie, ce qui se manifeste par l'augmentation du différentiel de pression artérielle (i.e. pression artérielle systolique - pression artérielle diastolique) et donc la diminution de la compliance artérielle (Figure 3.2). (58;99;100)



*Figure 3.2: Évolution de la pression artérielle en fonction de l'âge et du sexe. Tiré de: (99)*

### 3.2 Impact de l'hypertension sur l'incidence et la progression de la sténose aortique

Plusieurs observations issues d'études épidémiologiques ont suggéré que l'hypertension était associée à la prévalence de la sclérose aortique, qui est pour rappel le premier stade de la maladie. (6;101;102) Dans une sous-étude incluant un large échantillon de patients de l'étude « The Helsinki Ageing Study » (9), l'hypertension artérielle était associée à une augmentation de 74% du risque de calcification valvulaire aortique mesurée semi-quantitativement par échocardiographie. (103) Par la suite, à partir de données d'admissions collectées dans un hôpital public d'Irlande entre 1995 et 1999, une étude a révélé que la présence de l'hypertension artérielle multipliait par quatre le risque

d'avoir une sténose aortique. (104) Dans une analyse de l'étude de population « Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis » (*MESA*), parmi tous les critères définissant le syndrome métabolique, l'élévation de la pression artérielle était le critère démontrant la plus forte association avec l'augmentation de la prévalence de calcification valvulaire aortique mesurée par tomодensitométrie. (105) Une étude animale a par ailleurs confirmé ces observations, en investiguant le lien entre le développement de la sténose aortique et la présence de l'hypertension artérielle systémique. (106) Les auteurs ont développé un modèle d'hypertension chronique chez le lapin à l'aide de clamps rénaux et l'ont comparé à un groupe contrôle sans hypertension sur une période totale de quatre mois. Deux à trois semaines après l'intervention, tous les lapins du groupe avec le modèle d'hypertension chronique avaient développé de l'hypertension. Au bout du 4<sup>ème</sup> mois de suivi, comparativement aux animaux du groupe contrôle, les lapins hypertendus avaient développé de l'hypertrophie et du remodelage ventriculaire. Outre l'impact ventriculaire, une évaluation des paramètres de sévérité hémodynamique révélait également le développement de sténose aortique. (106) Les auteurs ont par ailleurs confirmé ce dernier résultat à partir d'analyses macroscopiques et histologiques des valves aortiques explantées, révélant la présence de nodules inflammatoires et d'un épaississement important des feuillets valvulaires. (106) Néanmoins, même si cette étude animale était l'une des premières à valider expérimentalement le rôle potentiel de l'hypertension sur le développement de la sténose valvulaire, les auteurs de cette étude n'ont utilisé qu'un seul modèle d'hypertension à partir de clamps rénaux, ce modèle peut par ailleurs provoquer de la dysfonction rénale pouvant être à l'origine du développement du rétrécissement valvulaire aortique. (106) Enfin malgré les évidences histologiques démontrant la présence de caractéristiques physiopathologiques clés de la sténose aortique calcifiante (i.e. inflammation et épaississement valvulaire), les auteurs de cette étude n'ont pas pu démontrer la présence de calcification valvulaire aortique dans leur modèle animal. (106) Une étude expérimentale *ex-vivo* a démontré qu'en imposant un niveau de stress d'étirement de 15 %, correspondant à l'hypertension dans des conditions physiologiques humaines, qu'il était possible d'induire la calcification de valves de porcs selon un processus dépendant de protéines impliquées dans l'ostéogénèse. (107) Plus récemment, dans une étude *in vitro* issue de notre laboratoire, nous avons démontré qu'à partir de 15 % de contrainte mécanique, correspondant là aussi à des conditions d'hypertension artérielle chez l'homme, qu'il était possible d'induire la minéralisation de valves humaines. (108) Ces résultats suggèrent que l'hypertension artérielle en augmentant le stress mécanique imposé aux feuillets valvulaires, pourrait sur une base chronique, permettre l'activation de processus cellulaires favorisant le développement de la sténose aortique calcifiante. En dépit des évidences cliniques et expérimentales démontrant clairement que l'hypertension artérielle systémique est un puissant facteur de risque pour le développement et/ou la

prévalence de sténose aortique calcifiante, peu d'études se sont intéressées à son impact sur la progression de la maladie. Plus encore, dans la majeure partie des études s'étant attachées à identifier les facteurs de risque cliniques qui seraient associés à une progression plus rapide du rétrécissement de la valve aortique, l'hypertension ne figure pas parmi les facteurs de risque ayant été le plus souvent associés à la progression rapide de la sténose aortique calcifiante (table 4). (32;34;35;97;109-112)

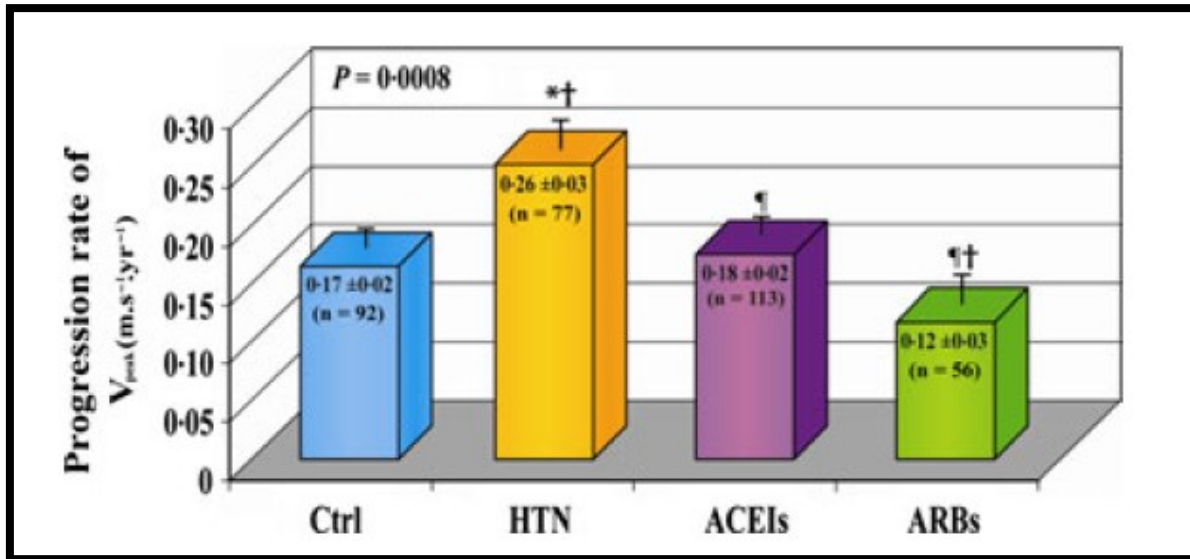
Études	n	Moyenne d'âge	Critère pour l'hypertension	Prévalence hypertension	Progression sténose aortique	Résultats Études
Peter et al (109)	49	58 ±16 ans	Non défini(s)	20%	Progression du gradient de pression transvalvulaire maximum	Aucune association
Palta et al (110)	170	71 ±9 ans	Histoire d'hypertension	60%	Diminution aire valvulaire aortique	Aucune association
Rosenhek et al (111)	211	70 ±10 ans	Pression artérielle >140/90 mm Hg	80%	Progression de la V <sub>max</sub>	Aucune association
Briand et al (32)	105	69 ±12 ans	Médication anti-hypertensive, ou hypertension connue non traitée, ou pression artérielle >140/90 mm Hg	81%	Progression de la V <sub>max</sub>	Aucune association
Messika-Zeitoun et al (112)	262	68 ±5 ans	Histoire d'hypertension	68%	Progression calcification valvulaire aortique par tomodynamométrie	Aucune association
Capoulade et al (34)	243	57 ±13 ans	Médication anti-hypertensive, ou hypertension connue non traitée, ou pression artérielle >140/90 mm Hg	30%	Progression de la V <sub>max</sub>	Aucune association
Rieck et al (97)	1616	N.D.	Histoire d'hypertension, ou médication anti-hypertensive, ou pression artérielle ≥140/90 mm Hg	83%	Progression de la V <sub>max</sub>	Aucune association
Capoulade et al (35)	338	69 ±14 ans	Histoire d'hypertension	72%	Progression de la V <sub>max</sub>	Association positive

***Table 3.1: Progression de la sténose aortique et impact de l'hypertension***

Une des premières études ayant évalué l'impact des facteurs de risque cliniques sur la progression du rétrécissement valvulaire aortique est une étude prospective qui incluait 49 patients. (109) Dans cette étude, l'hypertension artérielle n'était pas associée à une progression plus rapide de la sténose aortique. (109) Cependant, il faut souligner que cette étude incluait un très faible nombre de patients, où par ailleurs, l'étiologie de la sténose aortique n'a pu être clairement définie chez tous les patients et donc potentiellement non représentative de la maladie calcifiante. (109) Dans une sous-étude de l'étude « Epidemiology of Coronary Artery Calcification » (*ECAC*), incluant uniquement les patients d'au moins 60 ans avec un suivi de tomодensitométrie cardiaque, ni l'histoire d'hypertension, ni la pression artérielle augmentée n'étaient associées à la progression de la calcification valvulaire aortique. (112) Cependant, des 262 patients inclus dans cette étude, la progression de la calcification valvulaire aortique n'a été déterminable que sur 70 patients qui en présentaient à leur inclusion. (112) De plus, la prévalence de patients atteints de sténose aortique calcifiante était impossible à déterminer, puisqu'une large proportion des patients de cette étude n'avait pas d'évaluation de la sévérité du rétrécissement valvulaire par échocardiographie Doppler. (112)

Plus récemment, deux études conçues dans l'objectif d'évaluer le rôle de l'hypertension artérielle dans la sténose aortique calcifiante sont arrivées à des conclusions différentes quant à son impact sur la progression de la maladie. (35;97) La première étude est une analyse post-hoc de l'essai clinique « Simvastatin Ezetimibe in Aortic Stenosis » (*SEAS*), où l'hypertension définie soit par l'histoire antérieure d'hypertension ou par une pression artérielle augmentée lors de la visite initiale, n'a démontré aucun impact sur la progression de la sténose aortique évaluée par échocardiographie Doppler. (97) Cependant dans la foulée de cette étude, une autre étude rétrospective incluant 338 patients, a rapporté un tout autre résultat sur le rôle de l'hypertension dans la progression de la maladie. (35) Dans cette étude, les auteurs ont sélectionné quatre groupes de patients, selon qu'ils soient non hypertendus et non traités par des inhibiteurs du SRA [i.e. inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine II (iECA) et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA)], hypertendus avec un traitement antihypertenseur autre que par des iECA ou ARA, traités par des iECA ou traités par des ARA. Puis ils les ont comparés après avoir utilisé une méthode de pondération, limitant ainsi les différences entre les groupes de patients. (35) Comparativement aux autres groupes, le groupe de patients avec hypertension était associé à une progression hémodynamique plus rapide de la sténose valvulaire (Figure 3.3) et demeurait en analyse multivariée un puissant prédicteur de progression de la sténose aortique. (35)





**Figure 3.3:** Comparaison de la progression de la sténose aortique. Tiré de: (35). Ctrl: groupe contrôle (patients sans hypertension artérielle et sans traitement anti-SRA); HTN: groupe hypertension (patients hypertendus sans traitement anti-SRA); ACEIs: groupe iECA (patients traités par un iECA); ARBs: groupe ARA (patients traités par un ARA)

L'une des hypothèses à cette divergence dans les résultats de ces deux précédentes études, peut en partie s'expliquer par les critères d'inclusion des études. En effet, comparativement à l'étude rétrospective (35), l'essai clinique de SEAS (94;113) excluait un certain nombre de facteurs de risque et/ou comorbidités à l'inclusion des patients, pouvant ainsi réduire la proportion de patients affectés par des anomalies métaboliques, plus précisément le syndrome métabolique. Le syndrome métabolique regroupe un ensemble de dysfonctions métaboliques étroitement liées à l'obésité viscérale. (114;115) Des études antérieures ont démontré qu'il était associé à une progression plus rapide de la sténose aortique calcifiante. (32;34) Par ailleurs, de tous les critères définissant le syndrome métabolique, la pression artérielle élevée est l'un des plus prévalent. (34;105) En plus de son lien avec le syndrome métabolique, l'obésité viscérale pourrait aussi avoir un rôle prépondérant dans le développement de l'hypertension artérielle via l'activation du SRA. (115) Toutefois, la prévalence de patients atteints de syndrome métabolique n'a pu être évaluée dans chacune de ces études. (35;97) Il faut aussi souligner que pour une sévérité de sténose valvulaire relativement similaire à l'inclusion entre les deux études, les patients hypertendus de l'étude rétrospective (35) semblent avoir une progression plus rapide de leur sténose, en moyenne  $0.26 \pm 0.23$  m/s d'augmentation par année de la  $V_{max}$  contre  $0.19 \pm 0.01$  m/s dans le cas du groupe de patients hypertendus dans l'analyse de l'étude SEAS, reflétant ainsi une différence notoire dans la population de ces deux études. (97) Enfin, l'évolution du profil tensionnel des patients hypertendus de l'étude

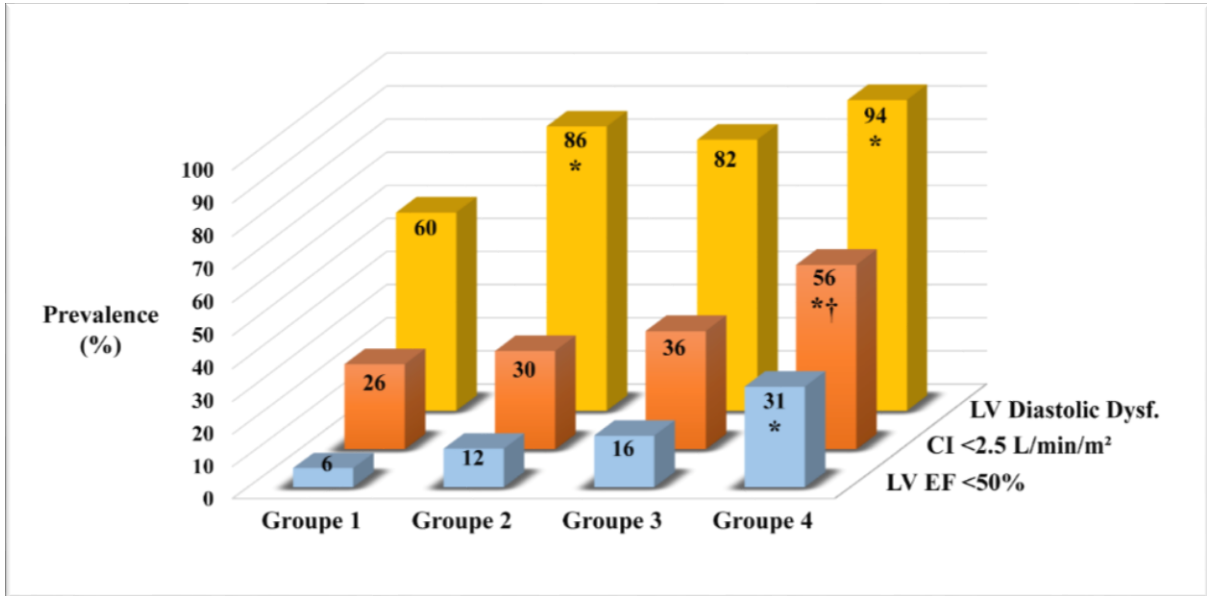
SEAS, pourrait être une explication supplémentaire à ces résultats. En effet, entre les visites initiale et finale, la pression artérielle systolique moyenne avait diminuée d'environ 10 mm Hg. (97)

Au vu des dernières découvertes, il semble y avoir un impact de l'hypertension artérielle systémique non seulement sur le développement mais aussi sur la progression de la sténose aortique calcifiante. Cependant, d'autres études sont nécessaires afin d'éclaircir le rôle précis de l'hypertension dans la pathogénèse de la maladie calcifiante.

### **3.3 Impact de l'hypertension sur le ventricule gauche et la survenue d'évènements adverses**

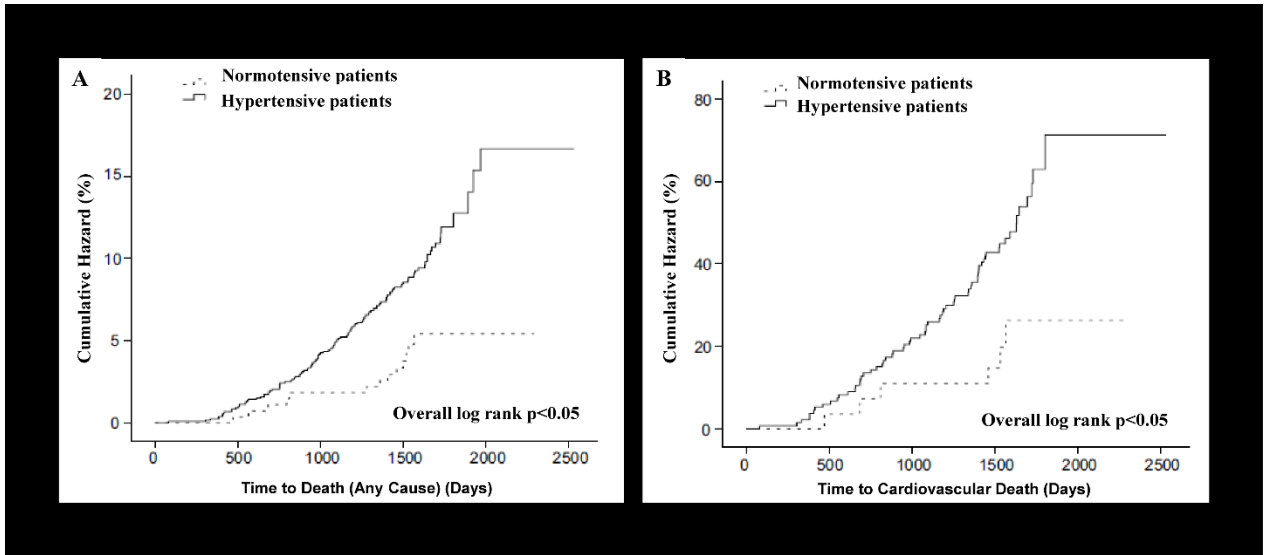
Tout comme l'obstruction valvulaire, l'hypertension artérielle crée une surcharge de pression, ce qui peut avoir de graves répercussions sur la fonction du ventricule gauche et entraîner des évènements indésirables. Certaines études ont rapporté que l'hypertension artérielle était associée à une progression plus rapide de la masse ventriculaire gauche ainsi qu'à une prévalence plus importante d'hypertrophie dans la population de patients affectés par la sténose aortique calcifiante. (97;116;117) D'autres études n'ont cependant rapporté aucune différence dans la prévalence de l'hypertrophie ventriculaire gauche chez les patients hypertendus avec sténose aortique comparativement aux non-hypertendus. (95;96) Cette différence peut s'expliquer par le fait que les deux dernières études (95;96) n'ont inclus que des patients avec des sténoses valvulaires sévères et par conséquent des ventricules déjà très hypertrophiés et remodelés, comparativement à des patients avec des sténoses majoritairement légères à modérées dans les deux premières études (116;117), où dans ce cas l'impact de l'hypertension artérielle sur le remodelage ventriculaire gauche serait bien plus important que celui du rétrécissement valvulaire aortique. À cet égard, dans l'analyse post-hoc de l'essai clinique *SEAS* (97), qui incluait pour rappel des patients avec sténose aortique légère à modérée, l'analyse du sous-groupe de patients ayant subi un remplacement valvulaire aortique n'a démontré aucune différence dans la géométrie ventriculaire entre les patients hypertendus et non-hypertendus.

L'hypertension artérielle fait office de charge hémodynamique additionnelle en plus de celle qui est normalement imposée par le rétrécissement valvulaire aortique sur le ventricule gauche. Il en résulte que, les patients présentant de l'hypertension artérielle concomitante à la pathologie aortique calcifiante ont une charge hémodynamique globale ( $Z_{va}$ ) plus importante, laissant ainsi présager un plus mauvais pronostic. (59-61) À cet effet, une étude antérieure a démontré qu'une compliance artérielle diminuée contribue à l'augmentation de la post-charge imposée au ventricule gauche et à l'occurrence de la dysfonction ventriculaire gauche (Figure 3.4).



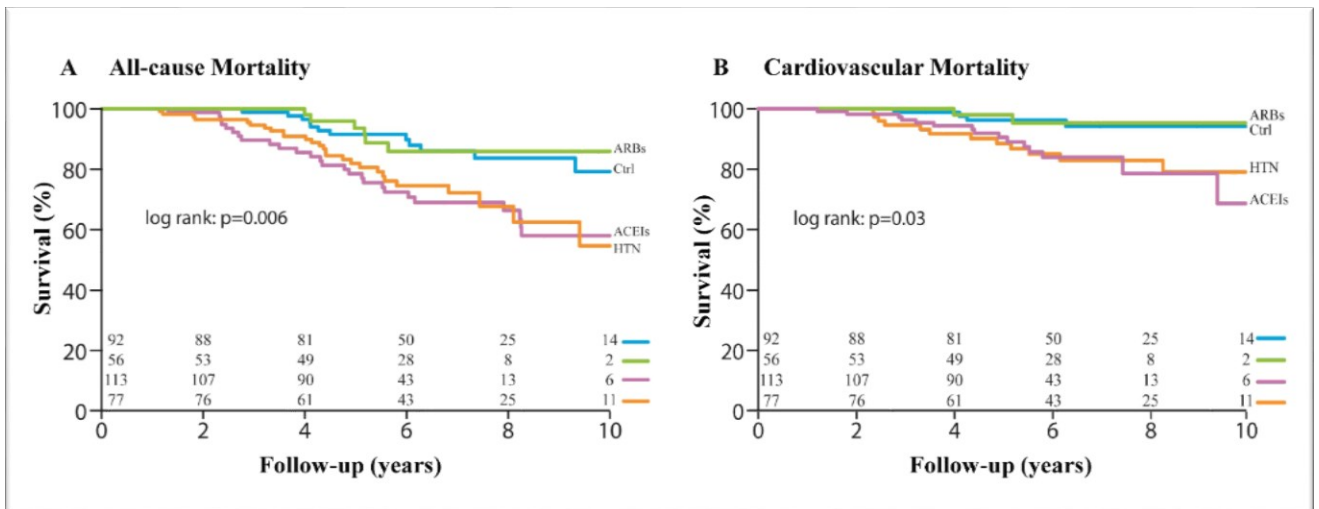
**Figure 3.4:** Comparaison de la prévalence de dysfonction systolique et diastolique du ventricule gauche en fonction de la sévérité de la sténose aortique et de la compli-ance artérielle systémique. Tiré de (59). Groupe 1: patients avec sténose aortique modérée et compli-ance artérielle normale; Groupe 2: patients avec sténose aortique modérée et compli-ance artérielle diminuée; Groupe 3: patients avec sténose aortique sévère et compli-ance artérielle normale; Groupe 4: patients avec sténose aortique sévère et compli-ance artérielle diminuée. CI: index cardiaque; Dysf.: dysfonction; EF: fraction d'éjection; LV: ventricule gauche

L'analyse post-hoc de l'étude SEAS (97) a démontré que l'hypertension artérielle était associée à deux fois plus de risque de mortalité et d'évènements cardiovasculaires ischémiques indépendamment d'autres facteurs confondants (Figure 3.5).



**Figure 3.5:** Courbes Kaplan-Meier de la survenue de la mortalité toutes causes (A) et de la mortalité cardiovasculaire (B). Adapté de (97).

Ces résultats ont été corroborés dans une récente étude rétrospective (35), où l’hypertension artérielle était associée à deux fois plus de risque de mortalité toutes causes confondues et pratiquement quatre fois plus de risque de mortalité cardiovasculaire (Figure 3.6).



**Figure 3.6:** Comparaison de la survenue de la mortalité toutes causes (A) et de la mortalité cardiovasculaire (B). Adapté de (35). Ctrl: groupe contrôle (patients sans hypertension artérielle et sans traitement anti-SRA); HTN: groupe hypertension (patients hypertendus sans traitement anti-SRA); ACEIs: groupe iECA (patients traités par un iECA); ARBs: groupe ARA (patients traités par un ARA)

En résumé, l'hypertension artérielle est une affection à forte prévalence chez les patients atteints de sténose aortique calcifiante. On dispose de nombreuses évidences cliniques et expérimentales démontrant son rôle dans le développement de la maladie. De plus, l'hypertension artérielle est associée à l'augmentation de la prévalence de l'hypertrophie ventriculaire gauche et à la survenue d'évènements néfastes dans la population de patients avec sténose aortique calcifiante.

## 4 Article inséré

### **Systolic Hypertension and Progression of Aortic Valve Calcification in Patients with Aortic Stenosis – Results from The PROGRESSA Study**

*European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*; accepté.

Lionel Tastet, BSc; Romain Capoulade, PhD; Marie-Annick Clavel, DVM, PhD; Éric Larose, DVM, MD, FRCPC, FACC; Mylène Shen, BSc; Abdellaziz Dahou, MD, MSc; Marie Arsenault, MD, FRCPC; Patrick Mathieu, MD, FRCSC; Élisabeth Bédard, MD; Jean G. Dumesnil, MD, FRCPC, FACC; Alexe Tremblay; Yohan Bossé, PhD; Jean-Pierre Després, PhD, FAHA; Philippe Pibarot, DVM, PhD, FACC, FAHA, FESC, FASE.

Institut Universitaire de Cardiologie et de Pneumologie de Québec / Québec Heart & Lung Institute, Laval University, Québec city, Québec, Canada.

**Address for correspondence:** Dr Philippe Pibarot, Institut Universitaire de Cardiologie et de Pneumologie de Québec, 2725 Chemin Sainte-Foy, Québec city, Québec, Canada, G1V-4G5.

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

Fax number: 418-656-4918

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

**Short title:** Systolic Hypertension and AVC Progression

**Word count (Total, excluding Tables): 5530**

## 4.1 Résumé

**Objectif:** L'hypertension artérielle systémique est très répandue chez les patients atteints de sténose aortique (SA) et elle est associée à la survenue d'évènements graves. La présente étude prospective a évalué les répercussions de l'hypertension artérielle systolique (HAS) sur la progression de la calcification de la valve aortique (CVA) mesurée par tomodensitométrie chez les patients atteints de SA.

**Méthodes et résultats:** La présente analyse inclut la première série de 101 patients avec SA recrutés prospectivement dans le cadre de l'étude PROGRESSA. Les patients ont subi un examen complet d'échocardiographie Doppler et de tomodensitométrie à l'inclusion puis lors du suivi de l'étude à 2 ans. La CVA et la calcification des artères coronaires (CAC) ont été mesurés à l'aide de la méthode d'Agatston. Les patients avec de l'HAS à l'inclusion (i.e. pression artérielle systolique  $\geq 140$  mm Hg; n=37, 37%) ont eu une progression plus rapide de la CVA à 2 ans comparativement à ceux sans HAS (i.e. pression artérielle systolique  $< 140$  mm Hg) (CVA médiane [27<sup>ième</sup> - 75<sup>ième</sup> percentiles]: +370 [126-824] vs +157 [58-303] UA; p=0.007, respectivement). Des résultats similaires ont été obtenus par l'analyse de la progression de la CVA divisée par la surface de l'anneau aortique (CVA<sub>densité</sub>: +96 [34-218] vs +45 [14-82] UA/cm<sup>2</sup>, p=0.01, respectivement). En analyse multivariée, l'HAS demeurait significativement associée à la progression plus rapide de la CVA ou de la CVA<sub>densité</sub> (tous les p=0.001). En revanche, en ce qui concerne la progression de la CAC, il n'y avait aucune différence significative entre les deux groupes (+39 [3-199] vs. +41 [0-156] UA, p=0.88).

**Conclusion:** Cette étude prospective montre pour la première fois que l'HAS est associée une progression plus rapide de la CVA, mais non de la CAC chez les patients atteints de SA. Ces données fournissent un poids supplémentaire pour l'élaboration d'un essai clinique randomisé visant à tester l'efficacité d'une médication anti-hypertensive pour ralentir la progression de la sténose valvulaire chez les patients atteints de SA.

**Mots clés:** Sténose aortique, Maladie valvulaire aortique calcifiante, Hypertension artérielle, Échocardiographie Doppler, Tomodensitométrie.

## 4.2 Abstract

**Aims:** Hypertension is highly prevalent in patients with aortic stenosis (AS) and is associated with worse outcomes. The current prospective study assessed the impact of systolic hypertension (SHPT) on the progression of aortic valve calcification (AVC) measured by multidetector computed tomography (MDCT) in patients with AS.

**Methods and Results:** The present analysis includes the first series of 101 patients with AS prospectively recruited in the PROGRESSA study. Patients underwent comprehensive Doppler echocardiography and MDCT exams at baseline and after 2-year follow-up. AVC and coronary artery calcification (CAC) were measured using the Agatston method. Patients with SHPT at baseline (i.e. systolic blood pressure  $\geq 140$  mmHg; n=37, 37%) had faster 2-year AVC progression compared to those without SHPT (i.e. systolic blood pressure  $< 140$  mmHg) (AVC median [25<sup>th</sup> percentile - 75<sup>th</sup> percentile]: +370 [126-824] vs +157 [58-303] AU; p=0.007, respectively). Similar results were obtained with the analysis of AVC progression divided by the cross-sectional area of the aortic annulus (AVC<sub>density</sub>: +96 [34-218] vs +45 [14-82] AU/cm<sup>2</sup>, p=0.01, respectively). In multivariable analysis, SHPT remained significantly associated with faster progression of AVC or AVC<sub>density</sub> (all p=0.001). In contrast, regarding the progression of CAC, there was no significant difference between groups (CAC: +39[3-199] vs. +41[0-156] AU, p=0.88).

**Conclusion:** This prospective study shows for the first time that SHPT is associated with faster AVC progression but not of CAC progression in patients with AS. These findings provide further support for the elaboration of randomized clinical trials to assess the efficacy of antihypertensive medication to slow the stenosis progression in patients with AS.

**Key words:** Aortic stenosis, Calcific aortic valve disease, Hypertension, Doppler Echocardiography, Multidetector computed tomography.



### 4.3 Introduction

Calcific aortic stenosis (AS), third most common cardiovascular disease in Western countries, is characterized by a progressive calcification of the aortic valve leading to obstruction of LV outflow (7). Several epidemiological studies have reported a strong association between systemic arterial hypertension and the presence of calcific aortic valve disease (6;103). Furthermore, hypertension is highly prevalent (30-80%) and is associated with worse outcomes in patients with calcific AS (59;95;97). Systolic hypertension (SHPT) related to reduced arterial compliance is by far the most frequent form of hypertension in calcific AS population (59;97). In a cross-sectional study, Iwata et al reported that higher ambulatory blood pressure (ABP) is associated with higher prevalence of aortic valve calcification (AVC) as determined by echocardiography (118). A post-hoc analysis of the SEAS trial by Rieck et al. reported that hypertension is associated with a 2-fold increased risk of mortality in asymptomatic patients with mild or moderate AS (97). In a retrospective study by Capoulade et al. hypertension was associated with faster hemodynamic stenosis progression and higher mortality in patients with AS (35). Taking together, these findings support the hypothesis that hypertension may accelerate AS progression.

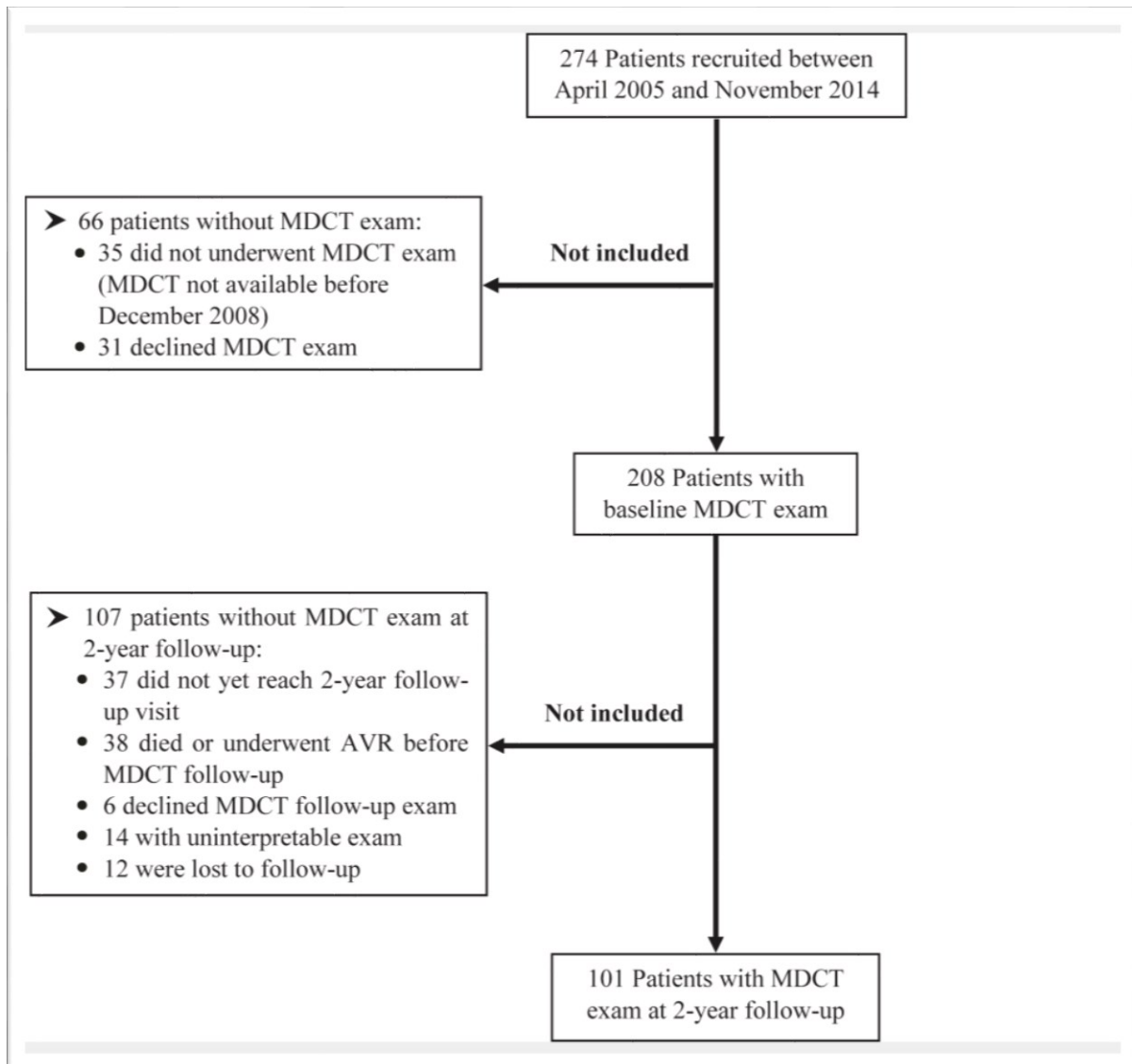
AVC is the main culprit lesion in calcific AS and multidetector computed tomography (MDCT) has been shown to be accurate and reproducible to quantitatively determine AVC (81). Recent studies reported a strong relationship between AVC measured by MDCT and the hemodynamic stenosis severity and progression as well as the occurrence of adverse events in patients with AS (90;92). The objective of this prospective study was to examine the association between SHPT and AVC progression assessed by MDCT in patients with AS.

### 4.4 Methods

#### 4.4.1 Patient Population

The purpose and design of the PROGRESSA study were previously described (119) and were detailed in the Online Supplementary Materials. Briefly, patients with mild or moderate AS were prospectively recruited and underwent, at study entry, comprehensive Doppler echocardiography and MDCT exams within a time interval  $\leq 3$  months. Doppler echocardiography and MDCT were repeated at 2-year follow-up to measure the hemodynamic and anatomic (i.e. AVC) progression of AS, respectively. The study inclusion criteria are age  $> 21$  years old and peak aortic jet velocity ( $V_{\text{peak}}$ )  $> 2.0$  m/s. The exclusion criteria are symptomatic AS, significant ( $>$  mild) aortic regurgitation or mitral valve disease (mitral stenosis or regurgitation), LV ejection fraction (LVEF)  $< 50\%$  and if they are pregnant or lactating. Among the 274 patients recruited in PROGRESSA

between April 2005 and November 2014, 101 patients had a 2-year MDCT follow-up and were included in the present study (Figure 4.1). The study was approved by the Ethics Committee of the Quebec Heart and Lung Institute and all patients signed a written informed consent at the time of inclusion.



**Figure 4.1:** *Diagramme d’inclusion des patients de l’étude*

#### 4.4.2 Clinical and Medication Data

Clinical data included age, sex, height, weight, body surface area (BSA), body mass index (BMI), previous diagnosis of hypertension (patients on antihypertensive medications or with known but untreated hypertension), diabetes (patients receiving anti-diabetic medication, or in the absence of

such medication, having a fasting glucose  $\geq 7$  mmol/l), dyslipidemia (patients receiving cholesterol-lowering medication, or in the absence of such medication, having a total plasma cholesterol level  $> 6.2$  mmol/l) and coronary artery disease (defined by history of myocardial infarction or coronary artery stenosis on coronary angiography). The clinical identification of patients with the features of the metabolic syndrome was based on the modified criteria proposed by the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III) (114). Antihypertensive medication use was documented.

#### 4.4.3 Laboratory Data

Fasting blood samples were drawn to obtain plasma levels of glucose, creatinine, and complete lipid profile, which included total cholesterol, low-density lipoprotein (LDL) cholesterol, high-density lipoprotein (HDL) cholesterol and triglycerides using automated techniques standardized with the Canadian reference laboratory.

#### 4.4.4 Doppler Echocardiographic Data

##### 4.4.4.1 *Aortic valve morphology and function*

The aortic valve phenotype (i.e. bicuspid vs tricuspid aortic valve) was recorded. LV outflow tract diameter was measured at the hinge point of the aortic valve leaflets. Stroke volume (SV) was calculated by multiplying the LV outflow tract area by the flow velocity-time integral and was indexed to body surface area (SV<sub>i</sub>). The Doppler-echocardiographic indexes of AS severity included  $V_{\text{peak}}$ , mean transvalvular pressure gradient (MG) obtained with the use of the modified Bernoulli equation, and aortic valve area calculated by the standard continuity equation and indexed to BSA (AVA<sub>i</sub>).

##### 4.4.4.2 *Systemic arterial hemodynamic*

Systolic and diastolic blood pressures (SBP and DBP, respectively) were measured with an arm-cuff sphygmomanometer in supine position at the time of SV measurement. Brachial pulse pressure (PP) was calculated as the difference between SBP and DBP. The ratio of SV<sub>i</sub> to PP was used as an indirect measure of total systemic arterial compliance:  $\text{SAC} = \text{SV}_i / \text{PP}$  (59). The systemic vascular resistance was estimated by the formula:  $\text{SVR} = (80 \times \text{MAP}) / \text{CO}$ , where MAP is the mean arterial pressure defined as DBP plus one-third of PP and CO is the cardiac output.

#### 4.4.4.3 *LV geometry and function*

The relative wall thickness was calculated as previously described (34). LV mass was calculated with the corrected formula of the American Society of Echocardiography and was indexed to body surface area (120). LVEF was calculated with the biplane Simpson method.

#### 4.4.4.4 *Global LV hemodynamic load*

As a measure of global LV hemodynamic load, we calculated the valvulo-arterial impedance:  $Z_{va} = (SBP + \Delta P_{mean})/SVI$ , where  $\Delta P_{mean}$  is the mean transvalvular pressure gradient (59;61).

#### 4.4.5 Multidetector Computed Tomography Data

MDCT were performed using a dual source MDCT scanner (Somatom Definition, Siemens Medical Systems). MDCT acquisition and analyses were done by experienced technicians and cardiologists blinded to the clinical, laboratory and Doppler echocardiographic data.

The protocol for the acquisition and interpretation of MDCT scans was previously described (81). Briefly, scan run consisted of a prospective acquisition of contiguous transverse slices with a thickness of 2 mm triggered at 60% of the electrocardiographic RR wave interval. Image analysis was performed off-line on dedicated workstations (Aquarius iNtuition, TeraRecon Inc.) for the measurements of AVC and coronary artery calcification (CAC) using the Agatston method and results were expressed in arbitrary units (AU) (86). As recently described, to account for inter-individual variability in body size, we calculated the  $AVC_{density}$  by dividing AVC score by the cross-sectional area of the aortic annulus measured by echocardiography (81). Total radiation exposure related to this study was <4 mSV.

Among the 101 patients included in this study, CAC score was not available in 11 patients (11%) due to image artifacts. The remaining 90 patients (89%) were included in the subanalysis of CAC progression.

#### 4.4.6 Study End-Points

The primary end-point of this study was the progression of AVC and  $AVC_{density}$  progression. The secondary end-points were the progression of CAC (n=90) and hemodynamic progression of AS as determined by Doppler echocardiography (n=101). Progression rates of AVC,  $AVC_{density}$ , CAC, and  $V_{peak}$  were calculated by the difference between 2-year and baseline measurements. We examined the association between SHPT [systolic blood pressure (SBP)  $\geq 140$ mmHg at the time of baseline echocardiographic exam] on the primary and secondary end-points. We also assessed the effect of

the following parameters of arterial hemodynamics on outcomes: previous diagnosis of hypertension, as well as baseline diastolic blood pressure (DBP), pulse pressure (PP), systemic arterial compliance (SAC), and systemic vascular resistance (SVR).

#### 4.4.7 Statistical Analysis

Continuous data were expressed as mean $\pm$ SD and tested for the normality of distribution and homogeneity of variances using Shapiro-Wilk test and Levene tests, respectively. AVC, AVC<sub>density</sub> and CAC at baseline and 2-year follow-up were not normally distributed and thus were presented as median [25<sup>th</sup> percentile-75<sup>th</sup> percentile] and were square-root transformed to normalize their distribution. Progression of AVC, AVC<sub>density</sub>, and CAC were not normally distributed despite data transformation and were presented as median [25<sup>th</sup> percentile-75<sup>th</sup> percentile]. Comparison of continuous variables between patients with SHPT and those without SHPT (SBP<140mmHg) were performed using Student *t* test for normally distributed variables and Wilcoxon-Mann-Whitney for non-normally distributed variables. Kruskal Wallis test followed by the Dunn's post-hoc test was used to compare non-normally distributed variables between more than two groups. Categorical data were expressed as percentage and compared with the Chi-square test or Fisher's exact test if one or more cells have an expected frequency of five or less. Correlations were determined using Pearson's correlation coefficients for normally distributed variables or Spearman's correlation coefficients for non-normally distributed variables.

Individual linear regression analyses were performed to determine the association of SBP, SHPT or isolated SHPT (SBP $\geq$ 140mmHg and DBP<90mmHg) with AVC, AVC<sub>density</sub>, CAC or V<sub>peak</sub> progression. We determined whether SBP, SHPT or isolated SHPT were independently associated with faster progression of AVC and AVC<sub>density</sub> using a multivariable linear regression analysis adjusted for variables with a p value <0.10 in individual analysis (i.e. age, sex, dyslipidemia, antihypertensive medication, creatinine, baseline hemodynamic AS severity and baseline square-root transformed AVC) and clinical relevant variables (i.e. diabetes and metabolic syndrome). To determine the independent predictors of CAC progression, the multivariable model was adjusted for variables with a p value <0.10 and traditional risk factors (i.e. age, sex, PP, dyslipidemia, fasting glucose, creatinine and baseline square-root transformed CAC). Results were presented as standardized regression coefficients  $\pm$  standard error ( $\beta$  coeff. $\pm$ SE) and coefficient of partial determination (Partial  $r^2$ ). Statistical analyses were performed with Stata Software (V.11.0). A p value <0.05 was considered statistically significant.

## 4.5 Results

### 4.5.1 Baseline Characteristics of the Study Population

Baseline characteristics of the 101 patients included in this study are presented in Table 4.1. Thirty seven patients (37%) had SHPT in which 34 (92% of patients with SHPT) presented isolated SHPT and only 3 (8% of patients with SHPT) had systolo-diastolic hypertension ( $SBP \geq 140$ mmHg and  $DBP \geq 90$ mmHg).

Patients with SHPT at baseline were older ( $69 \pm 10$  vs  $63 \pm 13$  years,  $p=0.02$ ), had larger BMI ( $30 \pm 5$  vs  $27 \pm 4$  kg/m<sup>2</sup>,  $p=0.03$ ) and higher prevalence of dyslipidemia (81% vs 60%,  $p=0.04$ ) and metabolic syndrome (58% vs 19%,  $p<0.0001$ ) (Table 4.1). Prevalence of bicuspid aortic valve, baseline hemodynamic severity of AS and LVEF were similar between groups but patients with SHPT had higher LV mass index ( $109 \pm 20$  vs  $100 \pm 18$  g/m<sup>2</sup>,  $p=0.02$ ) and global LV hemodynamic load as defined by  $Z_{va}$  ( $3.9 \pm 0.7$  vs  $3.4 \pm 0.6$  mmHg/ml/m<sup>2</sup>,  $p<0.0001$ ) (Table 4.1).

Baseline AVC and  $AVC_{density}$  were similar between groups, but there was a trend toward higher CAC at baseline in patients with SHPT as compared to those without SHPT ( $620[177-1,291]$  vs  $362[0-1034]$  AU,  $p=0.07$ ) (Table 4.1).

Variables	No Systolic Hypertension (n = 64; 63%)	Systolic Hypertension (n = 37; 37%)	p Value
<b>Clinical</b>			
Age, years	63 ± 13	69 ± 10	<b>0.02</b>
Male, %	70%	81%	0.23
Height, cm	168 ± 10	167 ± 7	0.56
Weight, kg	78 ± 16	84 ± 17	0.10
Body surface area, m <sup>2</sup>	1.88 ± 0.22	1.92 ± 0.19	0.30
Body mass index, kg/m <sup>2</sup>	27 ± 4	30 ± 5	<b>0.03</b>
Systolic blood pressure, mm Hg	124 ± 12	152 ± 10	-
Diastolic blood pressure, mm Hg	72 ± 9	80 ± 8	<b>&lt;0.0001</b>
Pulse pressure, mm Hg	52 ± 11	72 ± 10	<b>&lt;0.0001</b>
Hypertension, %	64%	84%	0.04
Dyslipidemia, %	60%	81%	0.04
Diabetes, %	17%	27%	0.24
Coronary artery disease, %	31%	49%	0.08
Metabolic syndrome, %	19%	58%	<b>&lt;0.0001</b>
<b>Medication</b>			
Antihypertensive medication, %	66%	81%	0.10
Beta-blockers, %	27%	35%	0.36
ACE inhibitors, %	31%	32%	0.90
ARB, %	23%	35%	0.21
Diuretics, %	23%	35%	0.21
Calcium antagonists, %	20%	41%	<b>0.03</b>
Other antihypertensive, %	5%	5%	0.87
Statin, %	58%	76%	0.07
Antidiabetics, %	16%	27%	0.17
<b>Laboratory data</b>			
LDL cholesterol, mmol/l	2.40 ± 0.88	2.20 ± 0.77	0.25
HDL cholesterol, mmol/l	1.45 ± 0.37	1.38 ± 0.41	0.39
Triglycerides, mmol/l	1.19 ± 0.45	1.76 ± 1.01	0.004
Fasting glucose, mmol/l	5.5 ± 1.0	6.1 ± 1.3	0.0007
Creatinine, μmol/l	83 ± 24	84 ± 17	0.84
<b>Doppler-echocardiographic data</b>			
Bicuspid aortic valve, %	27%	14%	0.13
Peak aortic jet velocity, m/s	2.8 ± 0.5	2.8 ± 0.4	0.95
Mean transvalvular gradient, mm Hg	18 ± 7	17 ± 7	0.54
Indexed aortic valve area, cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup>	0.67 ± 0.15	0.69 ± 0.14	0.72
LV outflow tract diameter, cm	2.2 ± 0.2	2.2 ± 0.2	0.40
Relative wall thickness ratio	0.50 ± 0.07	0.51 ± 0.08	0.90
LV mass index, g/m <sup>2</sup>	100 ± 18	109 ± 20	<b>0.02</b>
LV ejection fraction, %	65 ± 5	65 ± 6	0.85
Valvulo-arterial impedance, mm Hg/ml/m <sup>2</sup>	3.4 ± 0.6	3.9 ± 0.7	<b>&lt;0.0001</b>
Systemic arterial compliance, ml/m <sup>2</sup> /mm Hg	0.84 ± 0.23	0.60 ± 0.12	<b>&lt;0.0001</b>
Systemic arterial compliance ≤0.6 ml/m <sup>2</sup> /mm Hg, %	8%	53%	<b>&lt;0.0001</b>
Systemic vascular resistance, dyn·s/cm <sup>5</sup>	1,510 ± 299	1,720 ± 360	<b>0.003</b>
Systemic vascular resistance >2000 dyn·s/cm <sup>5</sup> , %	6%	24%	<b>0.01</b>
<b>MDCT data</b>			
Aortic valve			
Aortic valve calcification, AU	595 [338 - 1,212]	665 [406 - 1,096]	0.77
Aortic valve calcification density, AU/cm <sup>2</sup>	170 [100 - 317]	156 [102 - 266]	0.66
Coronary arteries			
Coronary artery calcification (n=90), AU	362 [0 - 1,034]	620 [177 - 1,291]	0.07

**Table 4.1: Baseline Characteristics of the Study Population According to Presence or Absence of SHPT.**

Values are mean ±SD, % or median [25<sup>th</sup> percentile – 75<sup>th</sup> percentile]. ACE = angiotensin-converting enzyme; ARB = angiotensin receptor blockers; AU = arbitrary unit(s); HDL = high-density lipoprotein; LDL = low-density lipoprotein; LV = left ventricular; MDCT = multidetector computed tomography

#### 4.5.2 Association between SHPT and Progression of AVC and CAC

Patients with SHPT at baseline had faster AVC progression as compared to those without SHPT (+370[126-824] vs +157[58-303] AU,  $p=0.007$ ; Figure 4.2; Table 4.2). Results were consistent with  $AVC_{density}$  progression (+96[34-218] vs +45[14-82] AU/cm<sup>2</sup>,  $p=0.01$ ; Figure 4.2, Table 4.2). *Online Table 2* shows the individual analyses for each variable included in the multivariable analysis. After adjustment for age, sex, dyslipidemia, diabetes, metabolic syndrome, antihypertensive medication, creatinine level, baseline  $V_{peak}$  and baseline AVC or  $AVC_{density}$ , SBP expressed in continuous variable, SHPT, or isolated SHPT were significantly associated with AVC or  $AVC_{density}$  progression (Table 4.2). Adjustment for baseline MG or AVAi instead of baseline  $V_{peak}$  provided similar results (all  $p<0.05$ ). The variance inflation factor was  $<5$  for all variables entered in the model, suggested that the level of multicollinearity in the multivariable analysis was acceptable.

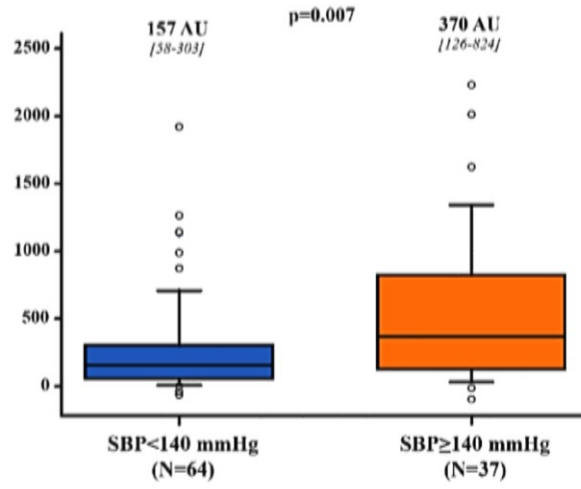
When analyzing the evolution of blood pressure at 2-year follow-up, we found that patients having SHPT both at baseline and 2-year had 2-fold faster progression of AVC or  $AVC_{density}$  as compared to those with normal blood pressure both at baseline and 2-year follow-up (all  $p<0.01$ ) (Figure 4.3). Interestingly, patients in the cross-over subgroups who had SHPT only at baseline or at 2-year follow-up had respectively a trend toward ( $p=0.07$ ) or significantly faster progression of AVC ( $p=0.04$ ) (Figure 4.3). Similar results were obtained with the progression of  $AVC_{density}$  (Figure 4.3).

Patients with SHPT had similar CAC progression compared to those without SHPT (+39[3-199] vs +41[0-156] AU,  $p=0.88$ ; Figure 4.2). In individual analysis, baseline CAC score was significantly associated with CAC progression ( $\beta$  coeff.±SE:  $0.33\pm 1.34$ ,  $p=0.002$ ). After adjustment for age, sex, PP, dyslipidemia, fasting glucose and creatinine levels, baseline CAC remained the unique independent predictor of CAC progression ( $\beta$  coeff.±SE:  $0.39\pm 1.80$ ,  $p=0.004$ ).



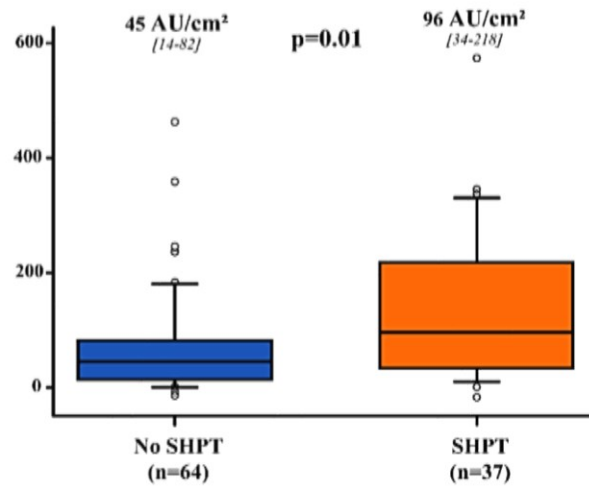
**A**

**Progression of Aortic Valve Calcification, AU**



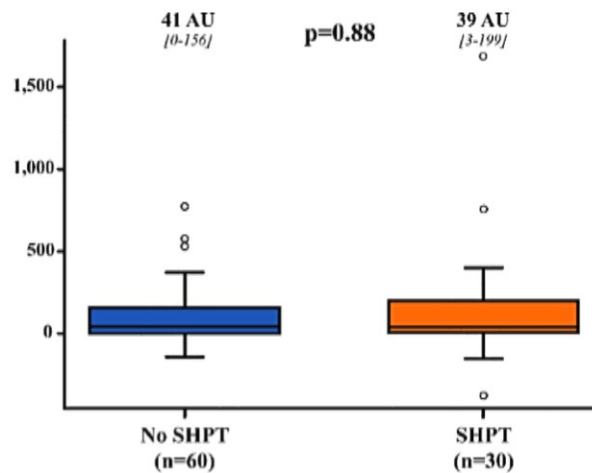
**B**

**Progression of Aortic Valve Calcification Density, AU/cm<sup>2</sup>**



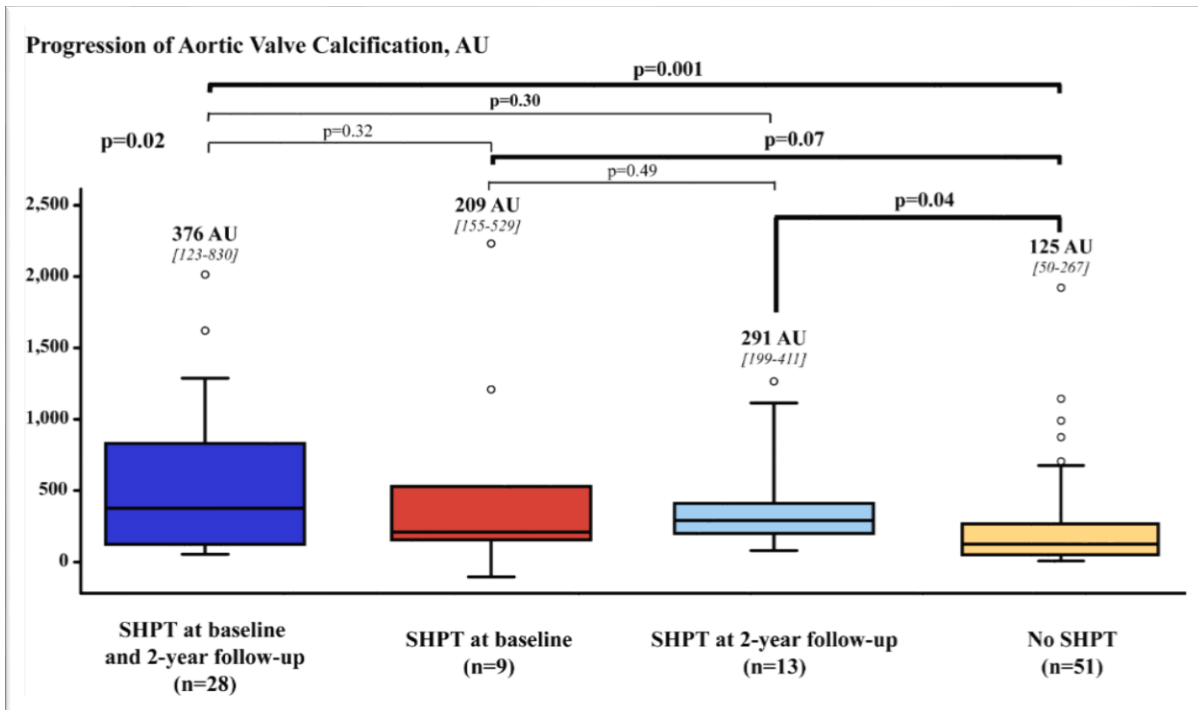
**C**

**Progression of Coronary Artery Calcification, AU**



**Figure 4.2: Progression of Aortic Valve Calcification and Coronary Artery Calcification According to Presence or Absence of Systolic Hypertension.**

Comparison of the progression of aortic valve calcification (A), aortic valve calcification indexed to the cross-sectional area of the aortic annulus (B) and coronary artery calcification (n=90) (C) according to presence or absence of systolic hypertension (SHPT) at baseline (i.e. systolic blood pressure  $\geq 140$  mm Hg vs  $< 140$  mm Hg). The box shows the 25<sup>th</sup> to 75<sup>th</sup> percentiles, the median line on the box shows the median value, and the error bars the 10<sup>th</sup> and 90<sup>th</sup> percentiles; circles are outliers; the numbers of the top of the graph are median [25<sup>th</sup> - 75<sup>th</sup> percentiles]. AU = arbitrary unit(s); AVC = aortic valve calcification



**Figure 4.3: Aortic Valve Calcification Progression According to Presence or Absence of Systolic Hypertension at Baseline and at 2-Year Follow-up.**

Comparison of the progression of aortic valve calcification according to presence or absence of systolic hypertension (SHPT) at baseline and 2-year follow-up. The 4 boxes represent from left to right: patients with SHPT both at baseline and follow-up; patients with SHPT at baseline but not at follow-up; patients with SHPT at follow-up but not at baseline; and patients with no SHPT at baseline and follow-up. The box shows the 25<sup>th</sup> to 75<sup>th</sup> percentiles, the median line on the box shows the median value, and the error bars the 10<sup>th</sup> and 90<sup>th</sup> percentiles; circles are outliers; the numbers of the top of the graph are median [25<sup>th</sup> - 75<sup>th</sup> percentiles]. Abbreviations as in Figure 4.2

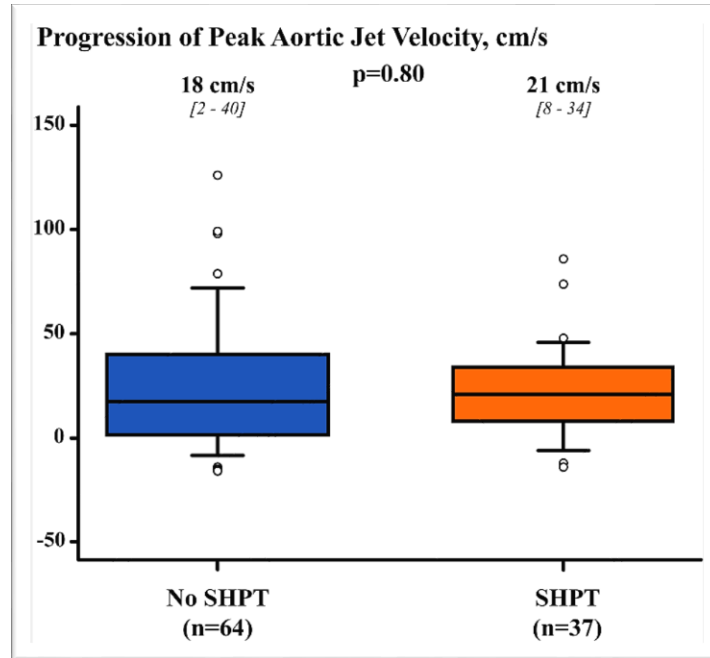
	Univariable Analysis		Multivariable Analysis			
	beta Coeff. $\pm$ SE	p value	beta Coeff. $\pm$ SE	Partial $r^2$	p value	Total $r^2$
<b>AVC progression, AU</b>						
SBP, mm Hg	0.29 $\pm$ 2.53	0.004	0.34 $\pm$ 2.61	0.12	0.001	0.28
SHPT	0.27 $\pm$ 92.9	0.006	0.36 $\pm$ 97.9	0.12	0.001	0.28
Isolated SHPT	0.30 $\pm$ 93.9	0.002	0.38 $\pm$ 96.1	0.14	<0.0001	0.30
<b>AVC<sub>density</sub> progression, AU/cm<sup>2</sup></b>						
SBP, mm Hg	0.31 $\pm$ 0.60	0.002	0.34 $\pm$ 0.63	0.11	0.001	0.26
SHPT	0.29 $\pm$ 21.9	0.004	0.36 $\pm$ 23.7	0.11	0.001	0.26
Isolated SHPT	0.32 $\pm$ 22.1	0.001	0.37 $\pm$ 23.1	0.13	<0.0001	0.28

***Table 4.2: Univariable and Multivariable Analyses of the Association between SHPT and Progression of AVC.***

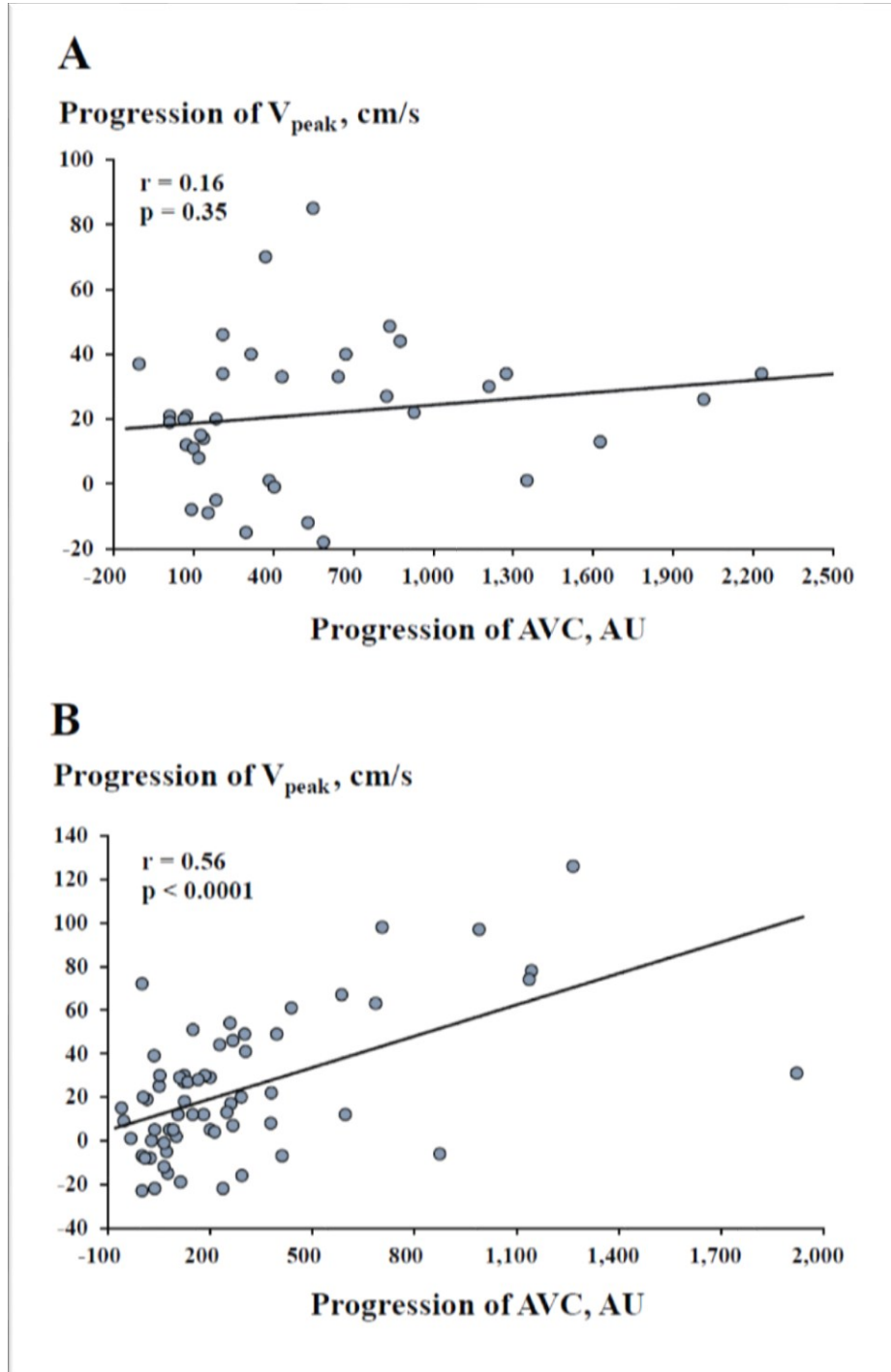
*beta coeff. are standardized regression coefficient; partial  $r^2$  are coefficient of partial determination; Total  $r^2$  are the overall r-squared of the multivariable model. The multivariable analysis is adjusted for age, sex, dyslipidemia, diabetes, metabolic syndrome, antihypertensive medication, creatinine level, baseline AS severity (i.e. peak aortic jet velocity) and square root of baseline aortic valve calcification. AVC = aortic valve calcification; AVC<sub>density</sub> = aortic valve calcification indexed to the cross-sectional area of the aortic annulus; SBP = systolic blood pressure; other abbreviations as in Table 4.1*

### 4.5.3 Association between SHPT and Hemodynamic Progression

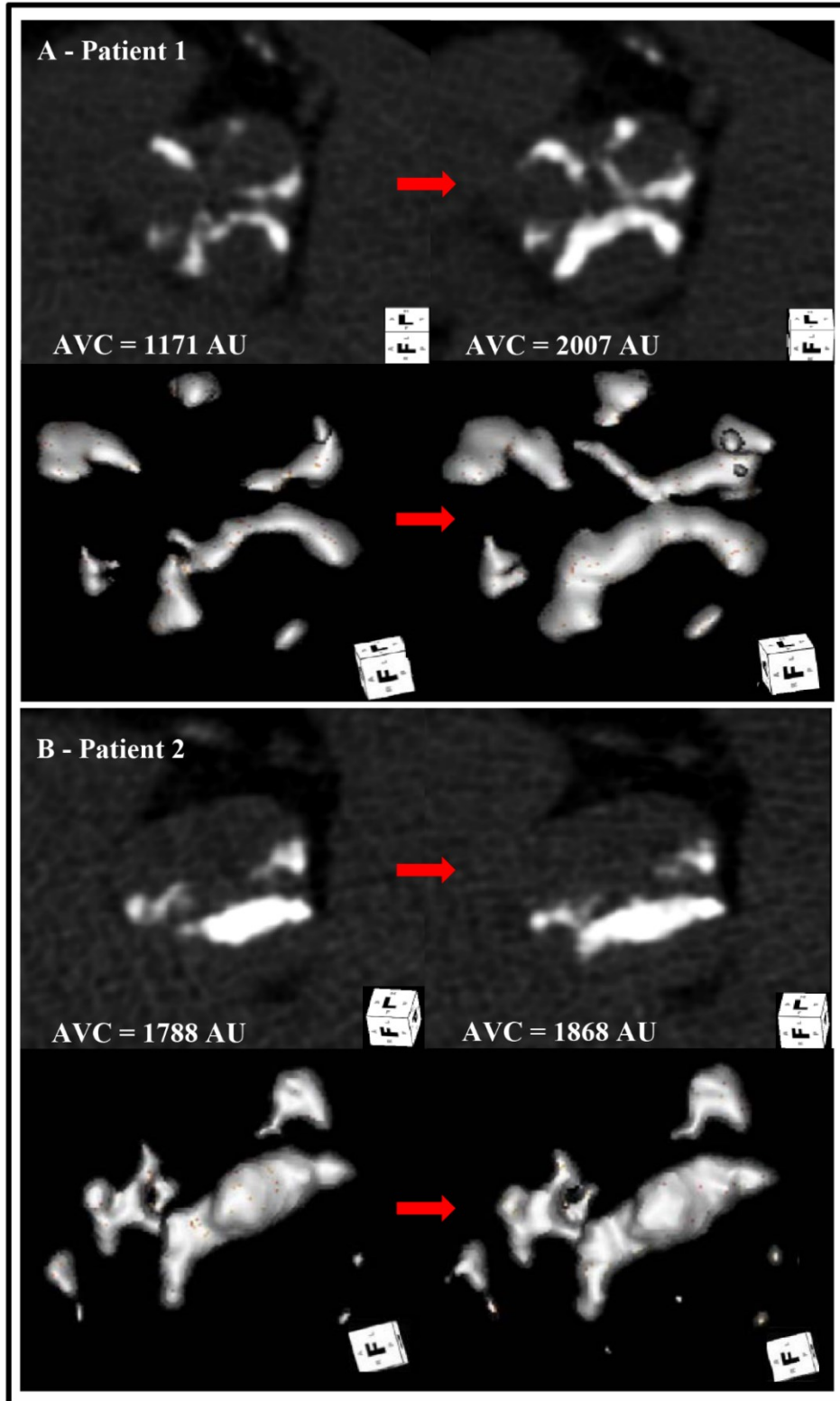
There was no significant difference in the progression of  $V_{\text{peak}}$  from baseline to 2-year follow-up between patients with SHPT at baseline and those without SHPT (+21[8-34] vs +18[2-40] cm/s,  $p=0.72$ ; Figure 4.4). Similar results were obtained with the progression of MG and AVAi (MG: +3[1-5] vs +2[0-6] mmHg,  $p=0.43$ ) (AVAi: -0.08[-0.13 – -0.01] vs -0.07[-0.10 – 0]  $\text{cm}^2/\text{m}^2$ ,  $p=0.33$ ). Nevertheless, there was a significant interaction between SHPT at baseline and AVC progression with respect to association with hemodynamic progression of AS (all interaction  $p<0.05$  for  $V_{\text{peak}}$ , MG, and AVAi progression). In patients with SHPT, there was no association between AVC progression and  $V_{\text{peak}}$  progression ( $p=0.35$ ), whereas in patients without SHPT, AVC progression was significantly correlated with  $V_{\text{peak}}$  progression ( $p<0.0001$ ) (Figure 4.5) Similar results were obtained with progression of MG and AVAi.



**Figure 4.4:** Hemodynamic Progression According to Presence or Absence of Systolic Hypertension



*Figure 4.5: Association between Hemodynamic Progression and Progression of Aortic Valve Calcification According to Presence or Absence of Systolic Hypertension*



**Figure 4.6:** Representative multidetector computed tomography images of aortic valve calcification at baseline and 2-year follow-up in 2 patients. Patient#1 had a SBP of 143 mmHg at baseline where Patient#2 had a SBP of 109 mmHg.

## 4.6 Discussion

The main findings of this study are that: i) SHPT is significantly associated with faster progression of AVC and  $AVC_{density}$  but not of CAC progression. These findings suggest that the pathophysiological processes leading to valvular calcification may be different compared to those involved in CAC. ii) Progression of AVC is associated with hemodynamic progression of AS in patients without SHPT but not in those with SHPT. This finding may be related to the fact that SHPT may interfere with the assessment of the hemodynamic severity of AS and therefore mask its progression during follow-up.

### 4.6.1 Association between SHPT and AVC Progression

Calcific AS is an active and complex disorder, which involves a fibrocalcific remodeling and the osteogenic transition of valve interstitial cells (VICs) (26). These processes ultimately lead to fibrosis and mineralization of the valve tissues.

In the present study, patients with SHPT had a 2-fold faster progression of AVC. Elevated SBP may be a marker for the activation of the renin-angiotensin system (RAS). Previous studies suggest that angiotensin-II may promote fibrosis, remodeling and calcification of aortic valve tissues (121;122). In mice, the administration of angiotensin-II resulted in significant thickening of the aortic leaflets. Likewise, in the hypercholesterolemic rabbit, the administration of olmesartan, an angiotensin receptor blocker, prevented the mineralization/fibrosis of aortic valve (123;124). In human calcified aortic valves, angiotensin-converting enzyme (ACE) and chymase were expressed and colocalized with angiotensin-II (44). In pre-hypertensive patients operated for severe symptomatic AS, the circulating levels of angiotensin-II were associated with inflammation and fibrocalcific remodeling of the aortic valves (125). Moreover, the degrees of inflammation and remodeling were lower in calcified valves explanted from patients treated with angiotensin receptor blockers (ARBs) (126).

SHPT may increase the mechanical stress, and particularly the bending stress, on the valve leaflets during systole (127). Isolated SHPT with wide PP may thus be associated with more rapid and abrupt closing of the aortic valve thus increasing the tensile stress during early diastole. Interestingly, a recent study including patients with aortic valve sclerosis (i.e. the preclinical stage of AS), demonstrated that higher diastolic ambulatory blood pressure was independently associated with AVC (118). Mechanical stress may cause endothelial damage and thereby enhance the infiltration of lipids and inflammatory cells within the valve (26). Also, elevated SBP may increase the mechanical strain on VICs, which activates cells to acquire a secretory phenotype (128). In a recent *in-vitro* study, we found that human VICs overexpressed osteoblastic genes and produced

mineralized microparticles when they were exposed to cyclic mechanical stretch similar to that encountered in hypertensive patients (108).

SHPT is also associated with augmented amplitude and earlier reflection of arterial wave from the periphery which may disturb the blood flow pattern within the aortic sinuses and the shear stress on the aortic side of the valve during diastole (127).

#### 4.6.2 SHPT and Progression of CAC

In patients with AS, AVC is the main factor responsible for the progression of the disease and the occurrence of events. However, in patients with coronary artery disease (CAD), the exact role of CAC in the occurrence of cardiac events is unclear. Although CAC is a marker of the overall coronary atherosclerosis burden, more calcium-dense atherosclerotic plaques are associated with lower risk of events than less calcium-dense plaques (129).

Hypertension is a well-known risk factor for CAD, ischemic cardiac events and it has been associated with the incidence and progression of CAC (130). In the present AS population, there was no significant association between SHPT and CAC progression. However, consistent with previous data, baseline CAC was found as the unique and independent predictor of CAC progression (131). Although atherosclerosis and AS may often co-exist and share to some extent risk factors, our findings suggest that the mechanisms and clinical factors that determine the progression of mineralization may differ significantly between AS and CAD.

#### 4.6.3 Clinical implications

Although several findings suggested that LDL cholesterol may have a role in the development and progression of AS (26), 3 randomized clinical trials did not demonstrate an effect of statin therapy on the progression rate of AS (113;132;133). This may be explained by the fact that the potential positive effects of statins at the valvular level (i.e. reduction of LDL cholesterol infiltration / oxidation and inflammation) may be counterbalanced by other negative effects (i.e. worsening of insulin resistance and small, dense LDL phenotype, increase in lipoprotein (a)). A recent study reported that, independent of their plaque regression effect, statins promote coronary atheroma calcification (134). Increasing calcification is potentially beneficial in the context of CAD as it may stabilize the plaque, but the same effect is likely detrimental in the context of AS where it promotes disease progression. Accordingly, we previously reported that in normocholesterolemic patients with the metabolic syndrome that, statin therapy was associated with a faster hemodynamic progression of AS (34).



SHPT is highly prevalent in patients with calcific AS and it has major impact on the outcomes of these patients (59;135-137). For a long time, vasodilatory therapy was perceived contraindicated in patients with AS, and particularly in those with severe AS, because of the potential risk of life-threatening hypotension in the setting of a fixed cardiac output. However, in the past decades, several studies have reported that therapies targeting the renin-angiotensin system are not only safe but are associated with significant improvement in outcomes (138;139).

Retrospective studies suggest that antihypertensive therapy with ACE inhibitors or ARBs is associated with a slower hemodynamic progression rate of the stenosis, improved LV function, and lower mortality in patients with AS (35;140).

Although further studies are needed to determine if SHPT is a causal factor or simply a marker of calcific aortic valve disease process (Figure 4.6), the results of the present prospective study provide further support to the realization of trials to test the efficacy of antihypertensive therapy for reducing disease progression in AS patients. Several recent studies (35;124;126) suggest that ARBs may be the most promising medication for this purpose. The findings of this study also emphasize the importance of systematic screening of SHPT in patients with AS. AS patients with concomitant SHPT are at higher risk for rapid disease progression and should thus receive a closer clinical and echocardiographic follow-up.

This study also reveals that Doppler-echocardiographic parameters of stenosis hemodynamic severity may not accurately reflect the progression of the culprit lesion (i.e. AVC) in the AS patients with concomitant SHPT. To this regard, several studies have shown that hypertension may interfere with the assessment of AS hemodynamic severity by echocardiography or cardiac catheterization (59;135-137). Hypertension may indeed yield to underestimation of stenosis severity and of its hemodynamic progression rate during follow-up. Hence, in AS patients with concomitant SHPT, echocardiographic assessment of hemodynamic severity should ideally be performed once blood pressure is normalized as recommended in the guidelines (74). Alternatively, disease progression can be measured in these patients with the use of AVC, a parameter that can be accurately measured by MDCT and that is not dependent of blood pressure and flow.

#### 4.6.4 Limitations

In this study, blood pressure were measured by a trained nurse at the end of the echocardiographic exam but we did not perform 24-hour ABP monitoring. It is thus possible that we underestimated the prevalence of SHPT in this series.

This study demonstrated that SBP, SHPT or isolated SHPT were significantly associated with faster progression of AVC as well as  $AVC_{density}$ . However, the population size of this study may have limited our ability to detect weak but significant association with other factors. Also, the limited sample size did not allow for the analysis of the effect of the different types and dosage of antihypertensive medications on AVC progression. Nonetheless, SHPT remained independently associated with AVC progression after comprehensive adjustment that included antihypertensive medication.

#### **4.7 Conclusion**

This prospective study reports for the first time that SHPT is independently associated with faster progression of AVC but not with progression of CAC in patients with AS. These findings suggest that pathological processes involved in valvular versus coronary artery mineralization may be different. Furthermore, these findings provide further support for the elaboration of randomized trials to test the efficacy of antihypertensive medication to slow the stenosis progression in patients with AS.

#### **4.8 Translational Perspective**

The results of this study provide support to the systematic screening and treatment of systolic hypertension in patients with calcific aortic valve disease. Furthermore, the realization of a randomized clinical trial of antihypertensive therapies to slow the progression of aortic valve calcification and stenosis appears warranted.

#### **4.9 Acknowledgements**

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

#### **4.10 Funding**

This work was supported by grants MOP-114997 and MOP-2455048 from Canadian Institutes of Health Research (CIHR), Ottawa, Ontario, Canada and a grant from the Foundation of the Quebec Heart and Lung Institute. R.C. is supported by a post-doctoral fellowship grant from CIHR. E.L., M.A. and P.M. are research scholars from the Fonds de recherche Québec – Santé (FRQS), Montreal, Québec, Canada. J-P.D. is the scientific director of the International Chair on

Cardiometabolic Risk based at Université Laval. P.P. holds the Canada Research Chair in Valvular Heart Diseases from CIHR, Ottawa, Ontario, Canada.

#### **4.11 Conflict of Interest**

Dr. Després has served as a speaker for Abbott Laboratories, AstraZeneca, Solvay Pharma, GlaxoSmithKline, and Pfizer Canada, Inc.; has received research funding from Eli Lilly Canada; and has served on the advisory boards of Novartis, Theratechnologies, Torrent Pharmaceuticals Ltd., and Sanofi-Aventis. The other authors have reported no relationships relevant to the contents of this paper to disclose.

## 5 Discussion

L'hypertension artérielle est une comorbidité fréquemment associée à la sténose aortique et de précédentes observations ont démontré que sa prévalence pouvait atteindre 80% dans certaines populations de patients atteints de sténose aortique. La coexistence fréquente de ces deux maladies peut s'expliquer par le fait qu'elles sont toutes les deux plus fréquentes dans la population âgée et qu'elles partagent de nombreux points communs quant à leur étiologie et pathogénèse. L'hypertension artérielle a été associée à la survenue d'événements cardiovasculaires chez les patients atteints de sténose aortique. Cependant, jusqu'à aujourd'hui, aucune étude ne s'était attachée à évaluer l'impact que pourrait avoir l'hypertension artérielle sur la progression de la calcification valvulaire aortique, qui est la principale lésion causale de la sténose aortique et un puissant prédicteur de la progression de la maladie et des événements adhésifs associés.

Les résultats issus de notre étude prospective ont tout d'abord corroboré les précédentes observations, quant à la prévalence de l'hypertension chez les patients atteints de sténose aortique calcifiante. En effet, 71% des patients de cette cohorte avaient un diagnostic d'hypertension à leur inclusion. De plus, nous avons démontré que 32% des patients présentaient de l'hypertension artérielle systolique lors de leur visite initiale, sur la base d'une pression artérielle systolique  $\geq 140$  mm Hg et ce, sans égard pour la prise ou non d'un traitement antihypertenseur. L'augmentation de la pression artérielle systolique était associée à une progression deux fois plus rapide de la calcification valvulaire aortique, et ceci indépendamment de l'âge, du sexe, de la sévérité hémodynamique de base, du score calcique à l'entrée dans l'étude et d'autres facteurs de risque. Nous avons également confirmé ces résultats avec la progression de la densité calcique de la valve aortique, afin de tenir compte de la variabilité interindividuelle en termes de surface corporelle et de taille de l'anneau aortique. Néanmoins, du point de vue de la progression de la calcification des artères coronaires et de la progression hémodynamique de la sténose valvulaire évaluée par échocardiographie Doppler, notre étude n'a démontré aucune association significative avec l'hypertension artérielle systolique.

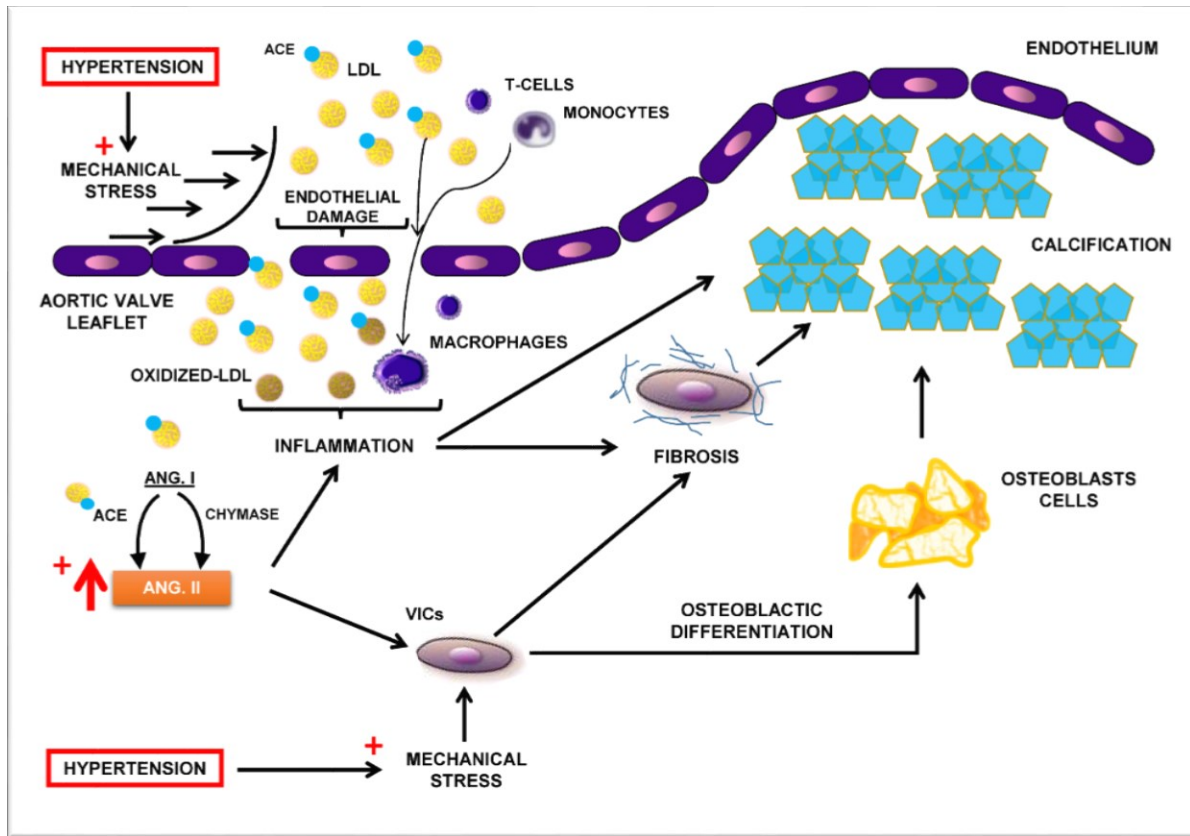
Plusieurs hypothèses peuvent expliquer l'association observée entre l'hypertension artérielle systolique et la progression de la calcification valvulaire aortique. Le SRA étant un important contributeur au développement de l'hypertension artérielle systolique, il se peut que l'élévation de la pression artérielle systolique puisse agir comme un marqueur de la suractivation du SRA, lequel pourrait être impliqué dans les processus de calcification de la valve aortique. En effet, l'angiotensine II, produit vasoactif du SRA, est connue pour avoir des effets pro-inflammatoires,

pro-fibrotiques et pro-calcifiants pouvant contribuer à la pathogénèse de la maladie. (141) Des analyses histologiques ont révélé que l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) était exprimée et colocalisée avec l'angiotensine II au sein de valves sténosées, explantées au moment du remplacement valvulaire, ce qui suggère une activité enzymatique active de l'ECA dans la valve aortique. (43) À cet égard, une autre étude a démontré que outre l'ECA, les chymases, une seconde enzyme permettant de générer l'angiotensine II, étaient localement produites et actives dans des valves aortiques sténosées. (44) De plus, l'un des récepteurs par lequel l'angiotensine II est physiologiquement active, le récepteur de type 1 de l'angiotensine II, était également positivement régulé au sein des valves. (44) Sur le plan systémique, une étude issue de notre groupe de recherche a démontré que le niveau plasmatique d'angiotensine II était corrélé à l'inflammation et au remodelage tissulaire de valves aortiques de patients pré-hypertendus atteints de sténose aortique. (45) Certaines de ces observations ont été par la suite reproduites chez la souris, où notamment l'administration d'angiotensine II conduisait à l'épaississement des feuillets valvulaires aortiques. (124) Par conséquent, toutes ces évidences suggèrent un lien complexe entre l'hypertension, l'activation du SRA et le mécanisme de calcification valvulaire (Figure 5.1).

L'hypertension artérielle systolique pourrait aussi contribuer à la minéralisation valvulaire par l'augmentation des contraintes mécaniques imposées aux feuillets de la valve aortique. Plus précisément, l'hypertension artérielle systolique peut conduire à l'augmentation de la tension, l'étirement, ou encore la contrainte de cisaillement sur les feuillets valvulaires et ainsi à l'endommagement de l'endothélium valvulaire et l'activation de certaines voies de signalisation au niveau des cellules valvulaires interstitielles (Figure 5.1). (4;142) Il en résulterait ainsi l'infiltration et l'accumulation de particules de lipides oxydés et de cellules inflammatoires (monocytes et lymphocytes T), à l'origine d'une réponse inflammatoire accrue avec la production de cytokines pro-inflammatoires et pro-fibrotiques. (4;143) De plus, en réponse au stress mécanique, la synthèse et le remodelage de la matrice extracellulaire par les cellules valvulaires interstitielles sont augmentés, ce qui peut ainsi contribuer aux mécanismes de fibrose et de calcification valvulaire. (4) Dans une récente étude *in vitro* issue de notre groupe de recherche, nous avons démontré que l'exposition des cellules interstitielles à des conditions de stress mécanique cyclique semblables à l'hypertension artérielle, conduisait à une surexpression de gènes ostéoblastiques et à la formation de microparticules de calcification. (108)

Il est possible qu'une synergie des précédents mécanismes, à la fois biochimiques et mécaniques, puisse interagir dans la pathogénèse de la maladie (Figure 5.1). En effet, il a récemment été démontré qu'en présence d'hypertension artérielle et d'angiotensine II, la synthèse de collagène,

protéine impliquée dans le maintien de l'intégrité valvulaire, était augmentée au sein de valves aortiques de porc. (144)



**Figure 5.1:** Représentation schématique représentant le rôle potentiel de l'hypertension dans la pathogénèse de la sténose aortique calcifiante. ACE : angiotensin-converting enzyme; LDL : low-density lipoprotein; ANG : angiotensin; VICs : valvular endothelial cells

De précédentes observations ont démontré des similitudes dans les caractéristiques histologiques et les facteurs de risque associés à la sténose aortique calcifiante et à l'athérosclérose. (30) Plus encore, de nombreuses études ont démontré que la présence de calcification valvulaire aortique pourrait être un marqueur du fardeau d'athérosclérose dans la maladie coronarienne. (21;145;146) Cependant, il y a relativement peu d'évidences sur les déterminants de la progression de la calcification valvulaire aortique et de la progression de la calcification des artères coronaires chez les patients atteints de sténose aortique calcifiante. Dans la présente étude, il n'y avait aucune différence significative dans la progression de la calcification des artères coronaires entre les patients présentant de l'hypertension artérielle systolique comparativement à ceux n'en présentant pas. Cette observation suggère par conséquent, que les mécanismes pathologiques qui seraient impliqués dans la progression de la calcification de la valve aortique versus ceux impliqués dans la

progression de la calcification des artères coronaires seraient potentiellement différents. En effet, même s'il existe des similitudes entre la sténose aortique et la maladie coronarienne, de nombreuses différences peuvent subsister. Par exemple au niveau tissulaire et cellulaire, la valve aortique est essentiellement composée de fibroblastes par comparaison au système vasculaire qui comprend principalement des cellules musculaires lisses. (4) De plus, le type et la magnitude de la contrainte mécanique causée par l'hypertension sont très différents sur la valve aortique versus les artères. Enfin la contribution de la calcification dans la survenue des événements cliniques est très différente dans la sténose aortique versus la maladie coronarienne. En effet, la calcification apparaît très tôt dans la sténose aortique calcifiante et constitue la principale lésion causale de progression et d'événements chez les patients atteints de sténose aortique alors que chez les patients atteints de maladie coronarienne, elle apparaît plus tardivement dans le cours de la maladie et son rôle dans la survenue d'événements n'est pas bien établi. En effet, la calcification contribue plutôt à la stabilisation des plaques athéromateuses et ainsi à la prévention de leur rupture et de la survenue d'infarctus du myocarde. (147)

Des études antérieures, à la fois expérimentales et cliniques, ont démontré qu'en présence d'une hypertension artérielle systémique concomitante à la sténose aortique, les paramètres de sévérité hémodynamique de la sténose valvulaire pouvaient être sous-estimés. (135;148) De façon très intéressante, une récente étude a démontré que l'administration de nitroprusside (puissant agent vasodilatateur) chez des patients atteints de sténose aortique sévère symptomatique et présentant de l'hypertension artérielle systémique, était non seulement associée à la diminution des mesures de post-charge artérielle mais aussi à l'augmentation des paramètres de sévérité hémodynamique, suggérant ainsi que l'hypertension pourrait masquer la sévérité réelle de la sténose aortique et que la normalisation de la pression artérielle par la médication pourrait permettre une évaluation plus précise de la sévérité de la sténose aortique. Dans notre étude, aucune différence significative n'a été observée dans la progression hémodynamique entre les patients présentant de l'hypertension artérielle systolique comparativement à ceux sans hypertension. Cependant, l'interaction observée entre la présence de l'hypertension artérielle systolique et la progression de la calcification valvulaire aortique en regard de la progression hémodynamique suggère tout comme les précédentes observations, que l'évaluation de la progression hémodynamique de la sténose pourrait être sous-estimée chez les patients avec hypertension. Ce facteur pourrait expliquer le fait qu'une forte association ait été observée entre la progression du score calcique (i.e. progression anatomique) et la progression de la  $V_{max}$  (i.e. progression hémodynamique) chez les patients normotendus alors qu'aucune association n'a été trouvée chez les patients hypertendus. Dans ce

contexte, la mesure de la calcification valvulaire par tomodensitométrie pourrait s'avérer être un outil clinique plus sensible que l'échocardiographie pour suivre la progression de la maladie chez les patients avec hypertension. Par ailleurs, ces résultats soulignent les recommandations actuelles pour l'évaluation de la sévérité de la sténose aortique par échocardiographie Doppler en présence d'une hypertension artérielle non contrôlée. (75;77)

À ce jour, il n'existe pas de traitement capable d'arrêter ou ralentir la progression de la sténose aortique. Tous les essais cliniques ayant évalué l'impact des statines sur la progression du rétrécissement de la valve aortique se sont avérés négatifs (113;132;133), soulignant ainsi les différences physiopathologiques entre le développement et la progression de la sténose aortique calcifiante par comparaison à l'athérosclérose. Notre étude démontre un impact indépendant de l'hypertension artérielle systolique sur la progression de la calcification de la valve aortique, ce qui suggère que traiter l'hypertension artérielle pourrait s'avérer être une bonne cible thérapeutique, dans le but de ralentir la progression de la maladie. Par le passé, il y avait une certaine réticence à traiter l'hypertension artérielle chez les patients avec sténose en raison de la crainte d'effets secondaires. L'usage des vasodilateurs (i.e. bloqueurs du SRA) a notamment fait l'objet de mise en garde chez ces patients en raison du risque potentiel d'hypotension. Cependant, de récentes évidences démontrent que l'utilisation des bloqueurs du SRA est non seulement bien tolérée mais aussi bénéfique chez les patients atteints de sténose aortique calcifiante. (35;138;139;149;150) Deux études rétrospectives ont par ailleurs démontré que l'inhibition du SRA par l'utilisation d'iECA et d'ARA était associée à une progression moins rapide de la sténose valvulaire. (35;150) L'inhibition du SRA par les ARA, qui offrent un meilleur blocage de l'activité de l'angiotensine II, pourrait s'avérer plus efficace. (35) À cet égard, une analyse histologique a démontré que les ARA étaient associés à un poids ainsi qu'un remodelage valvulaire moins important, tandis qu'il n'y avait aucun bénéfice dans le cas des iECA. (126) L'impact de la médication anti-SRA sur la progression de la calcification valvulaire aortique et les événements cliniques associés n'ont pas fait l'objet de notre étude et ne peuvent donc pas être confirmés. Cependant, les résultats des précédentes études ainsi que ceux issus de notre étude, soulignent encore plus la nécessité d'un essai clinique ciblant le traitement de l'hypertension artérielle, afin de prévenir la progression de la sténose aortique calcifiante. Par ailleurs, les patients âgés (65 ans et plus) présentant une sténose aortique légère à modérée avec une hypertension artérielle concomitante non contrôlée pourraient constituer la population à cibler en premier lieu dans le cadre de futures essais cliniques randomisés. De plus, à la vue de ces différents résultats, l'évaluation de la progression à la fois anatomique (progression score calcique valvulaire) et structurelle (progression hémodynamique) de la sténose aortique



calcifiante, la progression de la post-charge artérielle, des marqueurs de remodelage, fibrose et dysfonction du ventricule gauche devraient constituer les principaux points d'aboutissements de ces futures études.

La principale limitation de notre étude est que l'évaluation des pressions artérielles des patients n'a pas été effectuée à l'aide d'une mesure ambulatoire des pressions sur 24 heures. Ceci n'a pas permis d'identifier de façon certaine les patients présentant ou non de l'hypertension artérielle systolique à leur inclusion dans l'étude. Par ailleurs, la présente étude n'a pas été conçue pour l'évaluation du potentiel impact de l'hypertension artérielle systolique sur la progression de la calcification des artères coronaires, par conséquent l'absence d'association observée dans cette étude devra être confirmée par d'autres études prospectives plus importantes et avec un plus long suivi.

## **Conclusion**

Les résultats issus de notre étude prospective ont permis de démontrer que l'hypertension artérielle systolique était un puissant prédicteur de progression de la calcification valvulaire aortique, mais à l'opposé, l'hypertension n'avait aucun impact sur la progression de la calcification des artères coronaires, suggérant ainsi une différence dans les mécanismes impliqués dans la pathogénèse de la calcification valvulaire comparativement à la calcification vasculaire. De plus, les données issues de cette étude suggèrent qu'en présence d'hypertension artérielle systolique, l'évaluation de la progression hémodynamique de la sténose valvulaire pourrait être sous-estimée et donc potentiellement fausser le diagnostic quant à la progression de la maladie. Les résultats de cette étude réitèrent la nécessité d'un contrôle systématique des pressions artérielles chez les patients atteints de sténose aortique calcifiante. Nos données renforcent la nécessité d'un essai clinique randomisé, afin de déterminer l'efficacité d'une médication anti-hypertensive sur la progression de la sténose aortique calcifiante.

## REFERENCES

- (1) Sutton JP, III, Ho SY, Anderson RH. The forgotten interleaflet triangles: a review of the surgical anatomy of the aortic valve. *Ann Thorac Surg* 1995 Feb;59(2):419-27.
- (2) Dweck MR, Boon NA, Newby DE. Calcific aortic stenosis: A disease of the valve and the myocardium. *J Am Coll Cardiol* 2012;60(19):1854-63.
- (3) Leopold JA. Cellular mechanisms of aortic valve calcification. *Circ Cardiovasc Interv* 2012 Aug 1;5(4):605-14.
- (4) Gould ST, Sriganapalan S, Simmons CA, Anseth KS. Hemodynamic and cellular response feedback in calcific aortic valve disease. *Circ Res* 2013 Jul 5;113(2):186-97.
- (5) Chen JH, Simmons CA. Cell-matrix interactions in the pathobiology of calcific aortic valve disease: critical roles for matricellular, matricrine, and matrix mechanics cues. *Circ Res* 2011 Jun 10;108(12):1510-24.
- (6) Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, Gardin JM, Gottdiener JS, Smith VE, et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. *Cardiovascular Health Study. J Am Coll Cardiol* 1997 Mar 1;29(3):630-4.
- (7) Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet* 2006 Sep 16;368(9540):1005-11.
- (8) Egeberg GW, Schirmer H, Heggelund G, Lunde P, Rasmussen K. The evolving epidemiology of valvular aortic stenosis. The Tromso Study. *Heart* 2013 Mar;99(6):396-400.
- (9) Lindroos M, Kupari M, Heikkilä J, Tilvis R. Prevalence of aortic valve abnormalities in the elderly: an echocardiographic study of a random population sample. *J Am Coll Cardiol* 1993 Apr;21(5):1220-5.
- (10) Pibarot P, Dumesnil JG. New concepts in valvular hemodynamics: Implications for diagnosis and treatment of aortic stenosis. *Can J Cardiol* 2007 Oct;23(Suppl B):40B-7B.
- (11) Otto CM, Prendergast B. Aortic-valve stenosis--from patients at risk to severe valve obstruction. *N Engl J Med* 2014 Aug 21;371(8):744-56.
- (12) Badheka AO, Singh V, Patel NJ, Arora S, Patel N, Thakkar B, et al. Trends of Hospitalizations in the United States from 2000 to 2012 of Patients >60 Years With Aortic Valve Disease. *Am J Cardiol* 2015 Jul 1;116(1):132-41.
- (13) Rose AG. Etiology of valvular heart disease. *Curr Opin Cardiol* 1996 Mar;11(2):98-113.
- (14) 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 Feb 22;111(7):920-5.

- (15) Siu SC, Silversides CK. Bicuspid aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol* 2010 Jun 22;55(25):2789-800.
- (16) Michelena HI, Khanna AD, Mahoney D, Margaryan E, Topilsky Y, Suri RM, et al. Incidence of aortic complications in patients with bicuspid aortic valves. *JAMA* 2011 Sep 14;306(10):1104-12.
- (17) Bach DS, Siao D, Girard SE, Duvernoy C, McCallister BD, Jr., Gualano SK. Evaluation of patients with severe symptomatic aortic stenosis who do not undergo aortic valve replacement: the potential role of subjectively overestimated operative risk. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2009 Nov;2(6):533-9.
- (18) Ross JJJ, Braunwald E. Aortic stenosis. *Circulation* 1968;37(7):V61-V67.
- (19) Bouma BJ, Van den Brink RBA, Van der Meulen JHP, Verheul HA, Cheriex EC, Hamer HPM, et al. To operate or not on elderly patients with aortic stenosis: the decision and its consequences. *Heart* 1999;82:143-8.
- (20) Lindman BR, Bonow RO, Otto CM. Current management of calcific aortic stenosis. *Circ Res* 2013 Jul 5;113(2):223-37.
- (21) Otto CM, Lind BK, Kitzman DW, Gersh BJ, Siscovick DS. Association of aortic-valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly. *N Engl J Med* 1999;341(3):142-7.
- (22) Novaro GM, Katz R, Aviles RJ, Gottdiener JS, Cushman M, Psaty BM, et al. Clinical factors, but not C-reactive protein, predict progression of calcific aortic-valve disease: The cardiovascular health study. *J A Coll Cardiol* 2007;50(20):1992-8.
- (23) Owens DS, Katz R, Takasu J, Kronmal R, Budoff MJ, O'Brien KD. Incidence and progression of aortic valve calcium in the Multi-ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am J Cardiol* 2010 Mar 1;105(5):701-8.
- (24) Carabello BA. Introduction to aortic stenosis. *Circ Res* 2013 Jul 5;113(2):179-85.
- (25) SELL S, SCULLY RE. Aging changes in the aortic and mitral valves. Histologic and histochemical studies, with observations on the pathogenesis of calcific aortic stenosis and calcification of the mitral annulus. *Am J Pathol* 1965 Mar;46:345-65.
- (26) Rajamannan NM, Evans FJ, Aikawa E, Grande-Allen KJ, Demer LL, Heistad DD, et al. Calcific aortic valve disease: not simply a degenerative process: a review and agenda for research from the national heart and lung and blood institute aortic stenosis working group \* executive summary: calcific aortic valve disease - 2011 update. *Circulation* 2011 Oct 18;124(16):1783-91.
- (27) Mathieu P, Boulanger MC. Basic Mechanisms of Calcific Aortic Valve Disease. *Can J Cardiol* 2014 Sep;30(9):982-93.
- (28) Garg V, Muth AN, Ransom JF, Schluterman MK, Barnes R, King IN, et al. Mutations in NOTCH1 cause aortic valve disease. *Nature* 2005 Sep 8;437(7056):270-4.

- (29) Thanassoulis G, Campbell CY, Owens DS, Smith JG, Smith AV, Peloso GM, et al. Genetic associations with valvular calcification and aortic stenosis. *N Engl J Med* 2013 Feb 7;368(6):503-12.
- (30) Freeman RV, Otto CM. Spectrum of calcific aortic valve disease: pathogenesis, disease progression, and treatment strategies. *Circulation* 2005 Jun 21;111(24):3316-26.
- (31) Rashedi N, Otto CM. Aortic Stenosis: Changing Disease Concepts. *J Cardiovasc Ultrasound* 2015 Jun;23(2):59-69.
- (32) Briand M, Lemieux I, Dumesnil JG, Mathieu P, Cartier A, Després JP, et al. Metabolic syndrome negatively influences disease progression and prognosis in aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2006 Jun;47(11):2229-36.
- (33) Katz R, Budoff MJ, Takasu J, Shavelle DM, Bertoni A, Blumenthal RS, et al. Relationship of metabolic syndrome with incident aortic valve calcium and aortic valve calcium progression: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Diabetes* 2009 Apr;58(4):813-9.
- (34) Capoulade R, Clavel MA, Dumesnil JG, Chan KL, Teo KK, Tam JW, et al. Impact of metabolic syndrome on progression of aortic stenosis: Influence of age and statin therapy. *J Am Coll Cardiol* 2012 Jul;60(3):216-23.
- (35) Capoulade R, Clavel MA, Mathieu P, Côté N, Dumesnil JG, Arsenault M, et al. Impact of hypertension and renin-angiotensin system inhibitors in aortic stenosis. *Eur J Clin Invest* 2013 Dec;43(12):1262-72.
- (36) 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 Apr;16(4):523-32.
- (37) Cote C, Pibarot P, Despres JP, Mohty D, Cartier A, Arsenault BJ, et al. Association between circulating oxidised low-density lipoprotein and fibrocalcific remodelling of the aortic valve in aortic stenosis. *Heart* 2008 Sep;94(9):1175-80.
- (38) 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.
- (39) Mohty D, Pibarot P, Despres JP, Cote C, Arsenault B, Cartier A, et al. Association between plasma LDL particle size, valvular accumulation of oxidized LDL, and inflammation in patients with aortic stenosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008 Jan;28(1):187-93.
- (40) 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 Aug;90(2):844-53.
- (41) Edep ME, Shirani J, Wolf P, Brown DL. Matrix metalloproteinase expression in nonrheumatic aortic stenosis. *Cardiovasc Pathol* 2000 Sep;9(5):281-6.

- (42) Miller JD, Weiss RM, Heistad DD. Calcific aortic valve stenosis: methods, models, and mechanisms. *Circ Res* 2011 May 27;108(11):1392-412.
- (43) O'Brien KD, Shavelle DM, Caulfield MT, McDonald TO, Olin-Lewis K, Otto CM, et al. Association of angiotensin-converting enzyme with low-density lipoprotein in aortic valvular lesions and in human plasma. *Circulation* 2002 Oct 22;106(17):2224-30.
- (44) Helske S, Lindstedt KA, Laine M, Mayranpaa M, Werkkala K, Lommi J, et al. Induction of local angiotensin II-producing systems in stenotic aortic valves. *J Am Coll Cardiol* 2004 Nov 2;44(9):1859-66.
- (45) Cote N, Pibarot P, Pepin A, Fournier D, Audet A, Arsenault B, et al. Oxidized low-density lipoprotein, angiotensin II and increased waist circumference are associated with valve inflammation in prehypertensive patients with aortic stenosis. *Int J Cardiol* 2010 Dec 3;145(3):444-9.
- (46) Monckeberg JG. Der normale histologische Bau und die Sklerose der Aortenklappen. *Virchows Arch Pathol Anat Physiol* 1904;176:472-514.
- (47) Mohler ER 3rd, Gannon F, Reynolds C, Zimmerman R, Keane MG, Kaplan FS. Bone formation and inflammation in cardiac valves. *Circulation* 2001;103(11):1522-8.
- (48) Rajamannan NM, Subramaniam M, Rickard D, Stock SR, Donovan J, Springett M, et al. Human aortic valve calcification is associated with an osteoblast phenotype. *Circulation* 2003 May 6;107(17):2181-4.
- (49) Kaden JJ, Bickelhaupt S, Grobholz R, Haase KK, Sarikoc A, Kilic R, et al. Receptor activator of nuclear factor kappaB ligand and osteoprotegerin regulate aortic valve calcification. *J Mol Cell Cardiol* 2004 Jan;36(1):57-66.
- (50) Kaden JJ, Bickelhaupt S, Grobholz R, Vahl CF, Hagl S, Brueckmann M, et al. Expression of bone sialoprotein and bone morphogenetic protein-2 in calcific aortic stenosis. *J Heart Valve Dis* 2004 Jul;13(4):560-6.
- (51) Caira FC, Stock SR, Gleason TG, McGee EC, Huang J, Bonow RO, 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 Apr 18;47(8):1707-12.
- (52) Le Quang K, Bouchareb R, Lachance D, Laplante MA, El Hussein D, Boulanger MC, et al. Early development of calcific aortic valve disease and left ventricular hypertrophy in a mouse model of combined dyslipidemia and type 2 diabetes mellitus. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology* 2014 Oct;34(10):2283-91.
- (53) Wirtig EE, Gomez MV, Hinton RB, Yutzey KE. COX2 inhibition reduces aortic valve calcification in vivo. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2015 Apr;35(4):938-47.
- (54) Capoulade R, Côté N, Mathieu P, Chan KL, Clavel MA, Dumesnil JG, et al. Circulating levels of matrix gla protein and progression of aortic stenosis: A substudy of the aortic stenosis progression observation: Measuring effects of rosuvastatin (ASTRONOMER) trial. *Can J Cardiol* 2014 Sep;30(9):1088-95.

- (55) Koos R, Brandenburg V, Mahnken AH, Muhlenbruch G, Stanzel S, Gunther RW, et al. Association of fetuin-A levels with the progression of aortic valve calcification in non-dialyzed patients. *Eur Heart J* 2009 Aug;30(16):2054-61.
- (56) Mohty D, Côté N, Pibarot P, Fournier D, Pépin A, Audet A, et al. Reduced fetuin a serum level is associated with faster progression and increased valvular calcification in elderly patients with aortic stenosis. *J Clin and Exp Cardiol* 2011;2:147.
- (57) Pawade TA, Newby DE, Dweck MR. Calcification in Aortic Stenosis: The Skeleton Key. *J Am Coll Cardiol* 2015 Aug 4;66(5):561-77.
- (58) Dao HH, Essalihi R, Bouvet C, Moreau P. Evolution and modulation of age-related medial elastocalcinosis: impact on large artery stiffness and isolated systolic hypertension. *Cardiovasc Res* 2005 May 1;66(2):307-17.
- (59) Briand M, Dumesnil JG, Kadem L, Tongue AG, Rieu R, Garcia D, et al. Reduced systemic arterial compliance impacts significantly on left ventricular afterload and function in aortic stenosis: Implications for diagnosis and treatment. *J Am Coll Cardiol* 2005 Jul 19;46(2):291-8.
- (60) Cramariuc D, Cioffi G, Rieck AE, Devereux RB, Staal EM, Ray S, et al. Low-flow aortic stenosis in asymptomatic patients: Valvular arterial impedance and systolic function from the SEAS substudy. *J Am Coll Cardiol Img* 2009;2:390-9.
- (61) Hachicha Z, Dumesnil JG, Pibarot P. Usefulness of the valvuloarterial impedance to predict adverse outcome in asymptomatic aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2009 Sep 8;54(11):1003-11.
- (62) Pibarot P, Dumesnil JG. Improving assessment of aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2012;60(3):169-80.
- (63) Carabello BA. The relationship of left ventricular geometry and hypertrophy to left ventricular function in valvular heart disease. *J Heart Valve Dis* 1995;4(Suppl. II):S132-S139.
- (64) Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the framingham heart study. *N Engl J Med* 1990 May 31;322(22):1561-6.
- (65) Hein S, Arnon E, Kostin S, Schonburg M, Elsasser A, Polyakova V, et al. Progression from compensated hypertrophy to failure in the pressure-overloaded human heart: structural deterioration and compensatory mechanisms. *Circulation* 2003 Feb 25;107(7):984-91.
- (66) Mihaljevic T, Nowicki ER, Rajeswaran J, Blackstone EH, Lagazzi L, Thomas J, et al. Survival after valve replacement for aortic stenosis: implications for decision making. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008 Jun;135(6):1270-8.
- (67) Cioffi G, Faggiano P, Vizzardi E, Tarantini L, Cramariuc D, Gerdtts E, et al. Prognostic value of inappropriately high left ventricular mass in asymptomatic severe aortic stenosis. *Heart* 2011 Feb;97(4):301-7.

- (68) Beach JM, Mihaljevic T, Rajeswaran J, Marwick T, Edwards ST, Nowicki ER, et al. Ventricular hypertrophy and left atrial dilatation persist and are associated with reduced survival after valve replacement for aortic stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014 Jan;147(1):362-9.
- (69) Pagé A, Dumesnil JG, Clavel MA, Chan KL, Teo K, Tam JW, et al. Metabolic syndrome is associated with more pronounced impairment of LV geometry and function in patients with calcific aortic stenosis: A substudy of the ASTRONOMER trial. (Aortic Stenosis Progression Observation Measuring Effects of Rosuvastatin). *J Am Coll Cardiol* 2010;55(17):1867-74.
- (70) Lindman BR, Arnold SV, Madrazo JA, Zajarias A, Johnson SN, Perez JE, et al. The adverse impact of diabetes mellitus on left ventricular remodeling and function in patients with severe aortic stenosis. *Circ Heart Fail* 2011 Feb 25;4(3):286-92.
- (71) Gjesdal O, Bluemke DA, Lima JA. Cardiac remodeling at the population level--risk factors, screening, and outcomes. *Nat Rev Cardiol* 2011 Dec;8(12):673-85.
- (72) Capoulade R, Clavel MA, Dumesnil JG, Chan KL, Teo KK, Tam JW, et al. Insulin resistance and LVH progression in patients with calcific aortic stenosis: A substudy of the ASTRONOMER trial. *J Am Coll Cardiol Img* 2013;6(2):165-74.
- (73) Otto CM. Valvular aortic stenosis: Disease severity and timing of intervention. *JACC* 2006 Jun 6;47(11):2141-51.
- (74) Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Evangelista A, Griffin BP, et al. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *J Am Soc Echocardiogr* 2009 Jan;22(1):1-23.
- (75) Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Guyton RA, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: Executive summary. A report of the American College of Cardiology/American heart association task force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;63(22):2438-88.
- (76) Garcia D, Pibarot P, Landry C, Allard A, Chayer B, Dumesnil JG, et al. Estimation of aortic valve effective orifice area by Doppler echocardiography: effects of valve inflow shape and flow rate. *J Am Soc Echocardiogr* 2004 Jul;17(7):756-65.
- (77) Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivias G, Baumgartner H, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). Joint task force on the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2012 Aug 25;33(19):2451-96.
- (78) Fishman EK. Multidetector-row computed tomography to detect coronary artery disease: the importance of heart rate. *European Heart Journal*. In press 2005.
- (79) Messika-Zeitoun D, Aubry MC, Detaint D, Bielak LF, Peyser PA, Sheedy PF, et al. Evaluation and clinical implications of aortic valve calcification measured by electron-beam computed tomography. *Circulation* 2004 Jul 20;110(3):356-62.



- (80) Cueff C, Serfaty JM, Cimadevilla C, Laissy JP, Himbert d, Tubach F, et al. Measurement of aortic valve calcification using multislice computed tomography: correlation with haemodynamic severity of aortic stenosis and clinical implication for patients with low ejection fraction. *Heart* 2011 May;97(9):721-6.
- (81) Clavel MA, Messika-Zeitoun D, Pibarot P, Aggarwal S, Malouf J, Araoz P, et al. The complex nature of discordant severe calcified aortic valve disease grading: New insights from combined doppler-echocardiographic and computed tomographic study. *J Am Coll Cardiol* 2013 Dec 17;62(24):2329-38.
- (82) Budoff MJ, Achenbach S, Duerinckx A. Clinical utility of computed tomography and magnetic resonance techniques for noninvasive coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* 2003 Dec 3;42(11):1867-78.
- (83) Karohl C, D'Marco GL, Raggi P. Noninvasive imaging for assessment of calcification in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2011 Oct;7(10):567-77.
- (84) Morin RL, Gerber TC, McCollough CH. Radiation Dose in Computed Tomography of the Heart. *Circulation* 2003 Feb 18;107(6):917-22.
- (85) Khan AN, Khosa F, Nikolic B, Shuaib W, Lin PJ, Khan MK. Cancerogenesis Risks between 64 and 320 Row Detector CT for Coronary CTA Screening. *J Clin Imaging Sci* 2014;4:18.
- (86) Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M, Jr., Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990 Mar 15;15(4):827-32.
- (87) McCollough CH, Ulzheimer S, Halliburton SS, Shanneik K, White RD, Kalender WA. Coronary artery calcium: a multi-institutional, multimanufacturer international standard for quantification at cardiac CT. *Radiology* 2007 May;243(2):527-38.
- (88) Rumberger JA. Practical tips and tricks in cardiovascular computed tomography: non-contrast "heartscans"--beyond the calcium score. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2009 Jan;3(1):52-6.
- (89) Budoff MJ, Takasu J, Katz R, Mao S, Shavelle DM, O'Brien KD, et al. Reproducibility of CT measurements of aortic valve calcification, mitral annulus calcification, and aortic wall calcification in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Acad Radiol* 2006 Feb;13(2):166-72.
- (90) Nguyen V, Cimadevilla C, Estellat C, Codogno I, Huart V, Benessiano J, et al. Haemodynamic and anatomic progression of aortic stenosis. *Heart* 2015 Jun 15;101(12):943-7.
- (91) Aggarwal SR, Clavel MA, Messika-Zeitoun D, Cueff C, Malouf J, Araoz PA, et al. Sex differences in aortic valve calcification measured by multidetector computed tomography in aortic stenosis. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013;6(1):40-7.
- (92) Clavel MA, Pibarot P, Messika-Zeitoun D, Capoulade R, Malouf J, Aggarwal S, et al. Impact of aortic valve calcification, as measured by MDCT, on survival in patients with

aortic stenosis: results of an international registry study. *J Am Coll Cardiol* 2014 Sep 23;64(12):1202-13.

- (93) Robitaille C, Dai S, Waters C, Loukine L, Bancej C, Quach S, et al. Diagnosed hypertension in Canada: incidence, prevalence and associated mortality. *CMAJ* 2012 Jan 10;184(1):E49-E56.
- (94) Rossebo AB, Pedersen TR, Allen C, Boman K, Chambers J, Egstrup K, et al. Design and baseline characteristics of the simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis (SEAS) study. *Am J Cardiol* 2007 Apr 1;99(7):970-3.
- (95) Antonini-Canterin F, Huang G, Cervesato E, Faggiano P, Pavan D, Piazza R, et al. Symptomatic aortic stenosis: does systemic hypertension play an additional role? *Hypertension* 2003 Jun;41(6):1268-72.
- (96) Linhartova K, Filipovsky J, Cerbak R, Sterbakova G, Hanisova I, Beranek V. Severe aortic stenosis and its association with hypertension: analysis of clinical and echocardiographic parameters. *Blood Press* 2007;16(2):122-8.
- (97) Rieck AE, Cramariuc D, Boman K, Gohlke-Barwolf C, Staal EM, Lonnebakk MT, et al. Hypertension in aortic stenosis: implications for left ventricular structure and cardiovascular events. *Hypertension* 2012 Jul;60(1):90-7.
- (98) Jolobe OM. Systolic hypertension is also the neglected stepsister of aortic stenosis. *Am J Med* 2008 Sep;121(9):e21, author.
- (99) Burt VL, Whelton P, Roccella EJ, Brown C, Cutler JA, Higgins M, et al. Prevalence of hypertension in the US adult population. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1991. *Hypertension* 1995 Mar;25(3):305-13.
- (100) Duprez DA. Systolic hypertension in the elderly: addressing an unmet need. *Am J Med* 2008 Mar;121(3):179-84.
- (101) Rabkin SW. The association of hypertension and aortic valve sclerosis. *Blood Press* 2005;14(5):264-72.
- (102) Agno FS, Chinali M, Bella JN, Liu JE, Arnett DK, Kitzman DW, et al. Aortic valve sclerosis is associated with preclinical cardiovascular disease in hypertensive adults: the Hypertension Genetic Epidemiology Network study. *J Hypertens* 2005 Apr;23(4):867-73.
- (103) Lindroos M, Kupari M, Valvanne J, Strandberg T, Heikkila J, Tilvis R. Factors associated with calcific aortic valve degeneration in the elderly. *Eur Heart J* 1994 Jul;15(7):865-70.
- (104) Pate GA. Association between aortic stenosis and hypertension. *J Heart Valve Dis* 2002;11(5):612-4.
- (105) Katz R, Wong ND, Kronmal R, Takasu J, Shavelle DM, Probstfield JL, et al. Features of the metabolic syndrome and diabetes mellitus as predictors of aortic valve calcification in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Circulation* 2006 May 2;113(17):2113-9.

- (106) Cuniberti LA, Stutzbach PG, Guevara E, Yannarelli GG, Laguens RP, Favaloro RR. Development of mild aortic valve stenosis in a rabbit model of hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2006 Jun 6;47(11):2303-9.
- (107) Balachandran K, Sucusky P, Jo H, Yoganathan AP. Elevated cyclic stretch induces aortic valve calcification in a bone morphogenetic protein-dependent manner. *Am J Pathol* 2010 Jul;177(1):49-57.
- (108) Bouchareb R, Boulanger MC, Fournier D, Pibarot P, Messaddeq Y, Mathieu P. Mechanical strain induces the production of spheroid mineralized microparticles in the aortic valve through a RhoA/ROCK-dependent mechanism. *J Mol Cell Cardiol* 2014 Feb;67:49-59.
- (109) Peter M, Hoffmann A, Parker C, Luscher T, Burckhardt D. Progression of aortic stenosis. Role of age and concomitant coronary artery disease. *Chest* 1993 Jun;103(6):1715-9.
- (110) Palta S, Pai AM, Gill KS, Pai RG. New insights into the progression of aortic stenosis: implications for secondary prevention. *Circulation* 2000 May 30;101(21):2497-502.
- (111) Rosenhek R, Rader F, Loho N, Gabriel H, Heger M, Klaar U, et al. Statins but not angiotensin-converting enzyme inhibitors delay progression of aortic stenosis. *Circulation* 2004 Sep 7;110(10):1291-5.
- (112) Messika-Zeitoun D, Bielak LF, Peyser PA, Sheedy PF, Turner ST, Nkomo VT, et al. Aortic valve calcification: determinants and progression in the population. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007 Mar;27(3):642-8.
- (113) Rossebo AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, et al. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med* 2008 Sep 2;359(13):1343-56.
- (114) Expert panel. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adults treatment panel III). *JAMA* 2001;285(19):2486-92.
- (115) Mathieu P, Poirier P, Pibarot P, Lemieux I, Despres JP. Visceral obesity: the link among inflammation, hypertension, and cardiovascular disease. *Hypertension* 2009 Apr;53(4):577-84.
- (116) Chambers J, Takeda S, Rimington H, Lambert-Hammill M, Shetty C, Wierzbicki A. Determinants of left ventricular mass in aortic stenosis. *J Heart Valve Dis* 2004 Nov;13(6):873-80.
- (117) Rieck AE, Cramariuc D, Staal EM, Rossebo AB, Wachtell K, Gerds E. Impact of hypertension on left ventricular structure in patients with asymptomatic aortic valve stenosis (a SEAS substudy). *J Hypertens* 2010 Feb;28(2):377-83.
- (118) Iwata S, Russo C, Jin Z, Schwartz JE, Homma S, Elkind MS, et al. Higher ambulatory blood pressure is associated with aortic valve calcification in the elderly: a population-based study. *Hypertension* 2013 Jan;61(1):55-60.

- (119) Capoulade R, Mahmut A, Tastet L, Arsenault M, Bédard E, Dumesnil J, et al. Impact of plasma Lp-PLA2 activity on the progression of aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol Img* 2015 Jan;8(1):26-33.
- (120) Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005 Dec;18(12):1440-63.
- (121) Helske S, Syvaranta S, Kupari M, Lappalainen J, Laine M, Lommi J, et al. Possible role for mast cell-derived cathepsin G in the adverse remodelling of stenotic aortic valves. *Eur Heart J* 2006 Jun;27(12):1495-504.
- (122) Akat K, Borggrefe M, Kaden JJ. Aortic valve calcification: basic science to clinical practice. *Heart* 2009 Apr;95(8):616-23.
- (123) Arishiro K, Hoshiga M, Negoro N, Jin D, Takai S, Miyazaki M, et al. Angiotensin receptor-1 blocker inhibits atherosclerotic changes and endothelial disruption of the aortic valve in hypercholesterolemic rabbits. *J Am Coll Cardiol* 2007 Apr 3;49(13):1482-9.
- (124) Fujisaka T, Hoshiga M, Hotchi J, Takeda Y, Jin D, Takai S, et al. Angiotensin II promotes aortic valve thickening independent of elevated blood pressure in apolipoprotein-E deficient mice. *Atherosclerosis* 2013 Jan;226(1):82-7.
- (125) Côté N, Pibarot P, Pepin A, Fournier D, Audet A, Arsenault B, et al. Oxidized low-density lipoprotein, angiotensin II and increased waist circumference are associated with valve inflammation in prehypertensive patients with aortic stenosis. *Int J Cardiol* 2009 Jun 12;145(3):444-9.
- (126) Cote N, Couture C, Pibarot P, Despres JP, Mathieu P. Angiotensin receptor blockers are associated with a lower remodelling score of stenotic aortic valves. *Eur J Clin Invest* 2011 Nov;41(11):1172-9.
- (127) Arjunon S, Rathan S, Jo H, Yoganathan AP. Aortic valve: mechanical environment and mechanobiology. *Ann Biomed Eng* 2013 Jul;41(7):1331-46.
- (128) Balachandran K, Sucusky P, Yoganathan AP. Hemodynamics and mechanobiology of aortic valve inflammation and calcification. *Int J Inflam* 2011;2011:263870.
- (129) Criqui MH, Denenberg JO, Ix JO, McClelland RL, Wassel CL, Rifkin DE, et al. Calcium Density of Coronary Artery Plaque and Risk of Incident Cardiovascular Events. *JAMA* 2013 Nov 18;311(3):271-8.
- (130) Kronmal RA, McClelland RL, Detrano R, Shea S, Lima JA, Cushman M, et al. Risk factors for the progression of coronary artery calcification in asymptomatic subjects: results from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Circulation* 2007 May 29;115(21):2722-30.
- (131) Min JK, Lin FY, Gidseg DS, Weinsaft JW, Berman DS, Shaw LJ, et al. Determinants of coronary calcium conversion among patients with a normal coronary calcium scan: what is

the "warranty period" for remaining normal? *J Am Coll Cardiol* 2010 Mar 16;55(11):1110-7.

- (132) Cowell SJ, Newby DE, Prescott RJ, Bloomfield P, Reid J, Northridge DB, et al. A randomized trial of intensive lipid-lowering therapy in calcific aortic stenosis. *N Engl J Med* 2005 Jun 9;352(23):2389-97.
- (133) Chan KL, Teo K, Dumesnil JG, Ni A, Tam J. Effect of lipid lowering with rosuvastatin on progression of aortic stenosis. Results of the aortic stenosis progression observation: Measuring effects of rosuvastatin (ASTRONOMER) trial. *Circulation* 2010 Jan 4;121(2):306-14.
- (134) Puri R, Nicholls SJ, Shao M, Kataoka Y, Uno K, Kapadia SR, et al. Impact of Statins on Serial Coronary Calcification During Atheroma Progression and Regression. *J Am Coll Cardiol* 2015 Apr 7;65(13):1273-82.
- (135) Kadem L, Dumesnil JG, Rieu R, Durand LG, Garcia D, Pibarot P. Impact of systemic hypertension on the assessment of aortic stenosis. *Heart* 2005 Mar;91(3):354-61.
- (136) Kadem L, Garcia D, Durand LG, Rieu R, Dumesnil JG, Pibarot P. Value and limitations of the peak-to-peak gradient for the evaluation of aortic stenosis. *J Heart Valve Dis* 2006 Sep;15(5):609-16.
- (137) Burwash IG, Lortie M, Pibarot P, de Kemp RA, Graf S, Mundigler G, et al. Myocardial blood flow in patients with low flow, low gradient aortic stenosis: differences between true and pseudo-severe aortic stenosis. Results from the multicenter TOPAS (Truly or Pseudo-Severe Aortic Stenosis) Study. *Heart* 2008 May 2;94:1627-33.
- (138) Nadir MA, Wei L, Elder DH, Libianto R, Lim TK, Pauriah M, et al. Impact of Renin-Angiotensin system blockade therapy on outcome in aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2011 Aug 2;58(6):570-6.
- (139) Bull S, Loudon M, Francis JM, Joseph J, Gerry S, Karamitsos TD, et al. A prospective, double-blind, randomized controlled trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor Ramipril In Aortic Stenosis (RIAS trial). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015 Aug;16(8):834-41.
- (140) Goel SS, Aksoy O, Gupta S, Houghtaling PL, Tuzcu EM, Marwick T, et al. Renin-Angiotensin system blockade therapy after surgical aortic valve replacement for severe aortic stenosis: a cohort study. *Ann Intern Med* 2014 Nov 18;161(10):699-710.
- (141) Weber MA. Interrupting the renin-angiotensin system: the role of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists in the treatment of hypertension. *Am J Hypertens* 1999 Dec;12(12 Pt 3):189S-94S.
- (142) Arjunon S, Rathan S, Jo H, Yoganathan AP. Aortic valve: mechanical environment and mechanobiology. *Ann Biomed Eng* 2013 Jul;41(7):1331-46.
- (143) Goldberg SH, Elmariah S, Miller MA, Fuster V. Insights into degenerative aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol* 2007 Sep 25;50(13):1205-13.

- (144) Myles V, Liao J, Warnock JN. Cyclic pressure and angiotensin II influence the biomechanical properties of aortic valves. *J Biomech Eng* 2014 Jan;136(1):011011.
- (145) Owens DS, Budoff MJ, Katz R, Takasu J, Shavelle DM, Carr JJ, et al. Aortic valve calcium independently predicts coronary and cardiovascular events in a primary prevention population. *J Am Coll Cardiol* 2012;5(6):619-25.
- (146) Paradis JM, Fried J, Nazif T, Kirtane A, Harjai K, Khalique O, et al. Aortic stenosis and coronary artery disease: What do we know? What don't we know? A comprehensive review of the literature with proposed treatment algorithms. *Eur Heart J* 2014 Aug 14;35(31):2069-82.
- (147) Otto CM, O'Brien KD. Why is there discordance between calcific aortic stenosis and coronary artery disease? *Heart* 2001 Jun;85(6):601-2.
- (148) Little SH, Chan KL, Burwash IG. Impact of Blood Pressure on the Doppler Echocardiographic Assessment of Aortic Stenosis Severity. *Heart* 2007;93(7):848-55.
- (149) Chockalingam A, Venkatesan S, Subramaniam T, Jagannathan V, Elangovan S, Alagesan R, et al. Safety and efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors in symptomatic severe aortic stenosis: Symptomatic Cardiac Obstruction-Pilot Study of Enalapril in Aortic Stenosis (SCOPE-AS). *Am Heart J* 2004 Apr;147(4):E19.
- (150) O'Brien KD, Probstfield JL, Caulfield MT, Nasir K, Takasu J, Shavelle DM, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and change in aortic valve calcium. *Arch Intern Med* 2005 Apr 25;165(8):858-62.