REVUES GÉNÉRALES
Valvulopathies

Sclérose aortique : marqueur de risque cardiovasculaire ?

RÉSUMÉ : Malgré l'augmentation de la prévalence des calcifications de la valve aortique chez les personnes âgées, de multiples études suggèrent que la sténose aortique n'est pas simplement un phénomène dégénératif dû au vieillissement mais plutôt un phénomène actif similaire à celui des lésions athérosclérotiques artérielles et coronariennes.

En effet, au niveau microscopique, les lésions habituellement constatées dans la plaque artérielle ont été retrouvées à l'examen anatomopathologique des valves aortiques explantées des patients opérés ou décédés d'une sténose aortique. De plus, d'autres études observationnelles ont montré que les patients ayant une sclérose, voire une sténose aortique, ont généralement les mêmes facteurs de risque cardiovasculaires que les patients avec lésions coronaires ou artérielles.

Le but de cette mise au point est de démontrer que la sclérose valvulaire aortique est un véritable marqueur de risque cardiovasculaire qui a beaucoup de similarités avec la maladie athérosclérotique périphérique et coronaire, tout en restant distincte de l'athérosclérose coronaire qui progresse pour son propre compte.

→ **D. MOHTY**
CHU Dupuytren, LIMOGES.

Définition

La sclérose valvulaire aortique (SA) est définie cliniquement par la présence d'un souffle systolique au foyer aortique léger sans abolition du B2 et sans irradiation ; ce souffle est souvent considéré comme innocent car asymptomatique. En fait, des travaux ont montré que la sclérose aortique n'est pas une trouvaille bénigne mais elle est indépendamment associée à un risque accru de morbidité et de mortalité cardiovasculaires (CV) [1].

>>> **Morphologiquement,** la SA est définie par la présence d'un épaississement focal des feuillets valvulaires aortiques épargnant les commissures et ayant une mobilité correcte et une ouverture encore préservée (***fig. 1***).

>>> **En échographie,** l'hémodynamique valvulaire est préservée et la vitesse transvalvulaire aortique au Doppler continu ne doit pas dépasser 2,5 m/s car, au-delà de cette valeur, on parle de rétrécissement aortique.

Histologie

Des travaux histopathologiques ont démontré que la lésion initiale est provoquée par un processus inflammatoire actif similaire à celui de l'athérosclérose artérielle et coronaire [2].

En effet, il a été mis en évidence dans cette lésion la présence de cellules inflammatoires (macrophages, cellules spumeuses et lymphocytes T) associées à une accumulation de lipoprotéines athérogènes (LDL, Lp(a)) et petites molécules LDL oxydées, proche des régions calcifiées de la valve aortique. Le ***tableau I*** montre les similarités et différences entre la lésion valvulaire et lésion vasculaire [3].

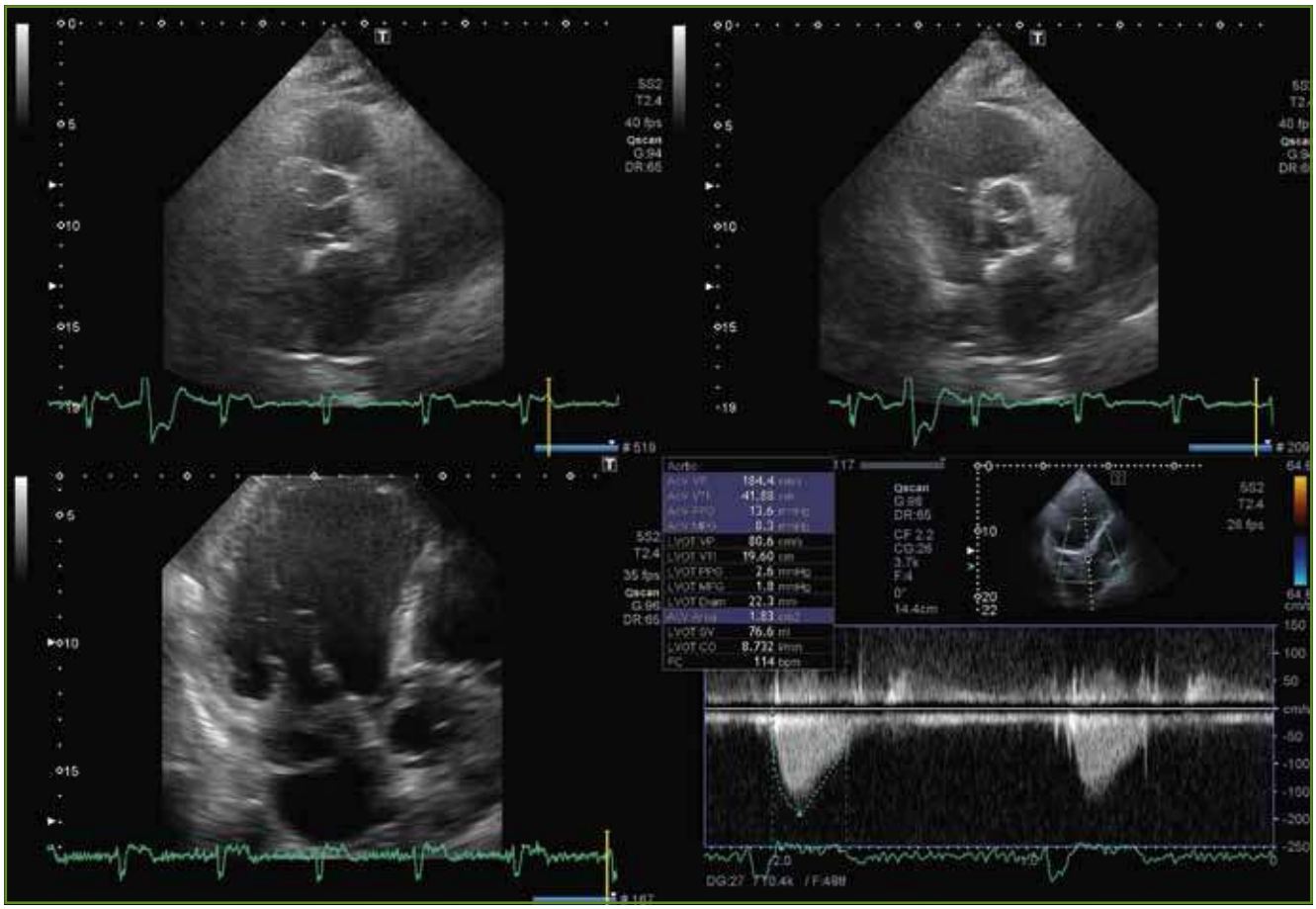

FIG. 1 : Exemple d'une valve aortique sclérotique avec cusps épaissies, mais ouverture conservée.

Variables	Lésion valvulaire	Lésion vasculaire
Cellules inflammatoires	+	++
Angiogenèse	+	+
Lipoprotéines	+	+
Lipides oxydés	+	+
Cellules médiatrices de l'ostéogenèse	+	+
Ossification hétérotopique	+	+
Calcification	++	+
Prolifération de fibroblastes	++	+
Cellules musculaires lisses	–	++
Agents infectants	±	±

TABLEAU I : Comparaison histologique entre la lésion valvulaire aortique et la lésion vasculaire (adaptée de Freeman *et al. Circ*, 2005 réf. n° 3).

On retiendra que la lésion athéroscléro-tique valvulaire est une lésion généralement peu ou avasculaire, contenant des fibres de collagène de type I, une richesse en fibroblastes et subissant un stress mécanique important, contrairement à la lésion vasculaire qui contient plutôt des *vasa vasorum*, du collagène de type III et des cellules musculaires lisses. Enfin, le stress mécanique direct semble moins important que sur la lésion valvulaire.

En réalité, les mécanismes physiopathologiques impliqués dans la genèse de la lésion initiale valvulaire qu'est la SA sont très complexes, impliquant des facteurs inflammatoires et athérogéniques mais également des facteurs génétiques.

Revues Générales
Valvulopathies

Épidémiologie

Des travaux issus de la *Cardiovascular Health Study* (CHS) [4] ont montré qu'environ 25 % des patients entre 61 et 74 ans développent une SA. Entre 75 et 86 ans, plus de 50 % la développent et enfin seuls 10 % de patients au-delà de 90 ans ont une valve aortique complètement normale [5].

Association de la SA avec les différents facteurs de risque CV

Dans la CHS, 5 621 personnes de plus de 65 ans ont été inclus, 1 417 d'entre eux avaient une SA ; les facteurs associés à la présence de SA étaient l'âge, le sexe masculin, le tabagisme, l'hypertension, l'obésité, le taux de LDL-cholestérol et celui de lipoprotéine(a) augmentés. L'association avec l'hypertension est particulièrement forte, constante et retrouvée dans presque tous les travaux ; elle est due au stress mécanique direct de l'HTA sur les cusps aortiques [4, 6].

1. Sclérose aortique et coronaropathie

Vu les différentes associations entre la SA et les multiples facteurs de risque cardiovasculaire, il semble logique de considérer la SA valvulaire comme "une fenêtre pour les coronaires", c'est-à-dire un reflet visible macroscopiquement de ce qui passe au niveau des coronaires. En effet, une équipe coréenne en 2009 [7] a analysé les données de 165 patients ayant eu une épreuve d'effort non contributive puis une coronarographie diagnostique : la moitié de ces patients avaient une SA à l'échocardiographie, et celle-ci était associée de façon indépendante à la présence de coronaropathie significative (HR = 8,5 ; IC 95 % [3,7-19,6] ; p < 0,01) après ajustement pour l'âge, le sexe masculin, l'hypertension, le diabète, le tabagisme et le LDL-cholestérol > 1,4 g/L.

La SA s'est avérée de surcroît un élément prédicteur de l'étendue de la coronaropathie et non seulement sa présence, comme le montre un travail de 2006 [8] qui a inclus 160 patients dont 50 % avec SA et, dans ce dernier groupe, le pourcentage des patients tritronculaires était de 41 % *vs* 14 % dans le groupe sans SA.

Une autre équipe [9] a publié en 2004 une étude où 425 patients, admis pour douleur thoracique, avaient une échocardiographie révélant une SA valvulaire dans 50 % des cas. Dans cette population, le taux d'événements CV (décès/IDM) était deux fois plus élevé. De plus, après avoir stratifié les patients en trois groupes selon les tertiles de CRP, on voit que ceux avec SA avait un taux d'événements CV augmentés par rapport aux patients sans SA, et ce résultat se confirme quel que soit le groupe de tertiles de CRP.

2. Sclérose aortique et athérome carotidien

L'épaisseur intima-média (EIM) au niveau carotidien a été mesurée chez 252 patients de 25 à 65 ans, dans un travail publié en 2004 [10] ; parmi ces patients, 11 % avait une SA à l'échocardiographie. L'épaisseur était de 1,53 ± 0,39 mm chez ceux avec SA *vs* 0,80 ± 0,18 mm chez ceux sans SA. De plus, après stratification en fonction du degré de sévérité de la SA (minime, modérée ou sévère), les auteurs ont trouvé une augmentation progressive et constante de l'EIM entre ceux avec valve aortique normale et ceux avec SA minime, modérée puis sévère, le RR était retrouvé à 12,2 (3,8-39) p < 0,001. Les auteurs concluent que la SA pourrait être un marqueur additionnel de l'athérosclérose vasculaire.

3. Sclérose aortique et athérome aortique

Une importante étude de la *Mayo Clinic*, la SPARC [11], incluant 381 patients ayant eu une échographie transœsophagienne, a analysé les facteurs associés à la présence d'athérome aortique (au niveau de la jonction sino-tubulaire et de l'aorte ascendante), a retrouvé que la présence de SA y était fortement associée de façon indépendante et a confirmé les autres associations de la SA avec l'âge, le sexe masculin, l'HTA et l'homocystéinémie.

4. Sclérose aortique et sténose de l'artère rénale

Un travail de Lida *et al.*, publié en 2009 [12], a inclus 167 patients hypertendus mais n'ayant pas de maladie coronaire révélée ou connue. Tous avaient une SA à l'échocardiographie, et 25 % d'entre eux avaient une sténose de l'artère rénale à l'IRM réalisée au même moment. En analyse multivariée, la SA était associée à la présence d'une sténose de l'artère rénale de façon indépendante avec un RR = 1,58 ; IC 95 % [1,09-2,31] ; p = 0,001. L'explication serait la présence des mécanismes communs que sont l'inflammation chronique et l'activation du système rénine angiotensine.

5. Sclérose aortique et artériopathie oblitérante des membres inférieurs

Dans un travail publié en 2010 [13], 62 patients porteurs de coronaropathie et d'AOMI ont été comparés à 38 patients avec uniquement une AOMI, 57 avec une coronaropathie isolée et 51 patients contrôles. La prévalence de SA était respectivement de 51 %, 42 %, 23 % et 18 % dans chaque groupe, significativement plus augmentée donc dans le groupe des patients ayant une AOMI isolée ou associée à une coronaropathie comparée aux contrôles ou à ceux ayant une coronaropathie seule.

6. Sclérose aortique et syndrome métabolique

L'association de la SA avec le syndrome métabolique a été initialement testée dans une étude animale canadienne.

Cette étude publiée en 2006 par Drolet *et al.* [14] a démontré qu'un régime riche en sucres rapides et matières grasses induit une calcification de la valve aortique de façon constante et relativement rapide (en quelques semaines chez la souris) avec, en plus, l'apparition d'un gradient transaortique à l'échographie associé à une épaisseur des cusps aortiques augmentée, par comparaison à des souris contrôles et qui avaient gardé des cusps normales sans gradient transaortique après sacrifice des souris.

Ces résultats ont été confirmés rapidement dans une étude clinique incluant des patients avec et sans syndrome métabolique du même centre canadien [15] ainsi que par celle de l'étude MESA [16], publiées toutes deux en 2006. En effet, la première de Briand *et al.* [15] a montré que, sur 105 patients inclus, ceux avec syndrome métabolique (38 %) avaient un taux de progression de leur sténose aortique estimée par la mesure du gradient maximal transaortique deux fois plus rapide que chez ceux sans syndrome métabolique, et cela de façon indépendante des autres paramètres influant la progression de la sténose aortique. De plus, le syndrome métabolique était un prédicteur indépendant de progression de la sténose aortique mais également de la survenue des événements cardiovasculaires.

L'étude américaine de MESA [16], incluant 6 780 patients, a retrouvé également que les hommes ayant un syndrome métabolique ont une prévalence de calcification valvulaire aortique significativement plus élevée que ceux sans syndrome métabolique et que la prévalence des calcifications valvulaires aortiques augmentait de façon parallèle au nombre des composants du syndrome métabolique. Nous avions démontré, dans une étude publiée en 2007 [17], qu'une association significative était présente entre le taux de progression des patients avec un RAC et le pourcentage de petites molécules LDL oxydées, connues pour leur propriétés athérogéniques.

Par conséquent, il semblerait que l'hypothèse de l'implication athérogénique dans la genèse de la sclérose aortique soit confirmée. Il reste à savoir si un régime hypolipémiant ou un traitement efficace contre l'obésité abdominale pourrait empêcher son apparition ou retarder sa progression.

Pronostic des sujets avec sclérose aortique valvulaire

La présence d'un souffle systolique aortique reflétant une SA était réputée plutôt bénigne jusqu'à une publication en 1999 dans le *NEJM* par Otto *et al.* [18] de la *Cardiovascular Health Study* (CHS). Cette étude, incluant 5 621 patients âgés plus de 65 ans suivis pendant 5 ans, a montré que la SA était associée de façon indépendante à un risque accru d'événements cardiovasculaires. En effet, 29 % d'entre eux avaient une SA et 2 % un rétrécissement aortique. Au bout de 5 ans, les patients ayant une SA sans maladie coronaire à l'entrée avaient 40 % de risque accru de faire un infarctus du myocarde et une augmentation de 50 % du risque de mortalité CV.

Une autre étude américaine [9] a inclus 425 patients (68 ± 15 ans, 54 % hommes) ; 39 % avaient une SA à l'inclusion. Le taux de survie sans événement à 1 an était de 93 % chez les patients sans SA *vs* 77 % chez ceux ayant une SA moyenne à sévère ($p = 0,002$).

Les mécanismes permettant d'expliquer l'association entre la SA et les événements cardiovasculaires ne sont pas clairs, mais il est peu probable que cette association soit due à la lésion valvulaire elle-même, car l'hémodynamique valvulaire est préservée chez les patients ayant une SA et un pic de vélocité transaortique peu augmenté. De plus, la survenue des événements cardiovasculaires est trop précoce pour penser qu'il s'agit de la progression de la SA vers le rétrécissement aortique.

L'hypothèse que les événements CV soient dus aux lésions *in situ* de la SA n'est pas non plus plausible, car la lésion de SA n'est pas instable ni associée à des thrombi qui pourraient migrer dans les coronaires. En réalité, l'explication la plus probable serait que la SA représente simplement un marqueur visible macroscopiquement d'un état proinflammatoire systémique et d'une athérosclérose diffuse vasculaire et coronaire. Pour renforcer cette hypothèse, un travail de 2003 dans le *JACC* [1] a analysé l'association entre la présence de SA et la dysfonction endothéliale chez 102 patients âgés de 64 ± 10 ans, 76 hommes et 35 ayant une SA. L'hyperémie endothéliale était significativement meilleure dans le groupe des patients sans SA en comparaison avec les patients avec SA (5,3 % *vs* 2,2 % ; $p < 0,002$).

Progression vers le rétrécissement aortique

Ainsi, la SA semble être un marqueur de risque CV car elle reflète un état systémique proinflammatoire. Certains auteurs l'ont qualifié, comme on l'a vu ci-dessus, de "fenêtre pour les coronaires". Cela étant dit, d'autres travaux se sont intéressés à l'hémodynamique de la SA afin de savoir comment et à quelle vitesse elle progressait vers un véritable rétrécissement aortique.

À ce sujet, un gros travail publié il y a déjà plus de 10 ans [19], portant sur 2 000 patients porteurs d'une SA et suivis sur 7 ans, a montré que 16 % d'entre eux ont développé un RAC à la fin du suivi dont 11 % un RAC modéré, 3 % un RAC moyennement sévère et 3 % un RAC sévère. Une autre étude [20], portant sur 400 patients ayant une SA,

a confirmé ces résultats avec un taux de progression de 5 % vers un RAC modéré et 2,5 % vers un RAC sévère en 4 ans en moyenne. Ces résultats incitent à réaliser un suivi clinique et échocardiographique régulier (tous les 3 ans en moyenne) chez ces patients dès lors qu'une SA a été diagnostiquée. Ce suivi est bien entendu associé à un renforcement du contrôle des facteurs de risque cardiovasculaire tel que la dyslipidémie, l'hypertension, le tabagisme, l'obésité et le diabète.

Statines et sclérose aortique

La sclérose et le rétrécissement aortique étant reconnus comme des pathologies athérosclérotiques actives, similaires à la maladie coronaire et vasculaire, la question évidente est de savoir si les traitements utilisés dans ces dernières ont aussi une action efficace dans la maladie valvulaire aortique. Il y a eu des études rétrospectives mais également prospectives qui se sont surtout intéressées au rôle des statines dans la progression du RAC. La plupart des études rétrospectives a montré que, chez les patients ayant des statines au long cours, le taux de progression des RAC était ralenti par rapport à ceux qui n'en avaient pas, que cette progression soit exprimée par le taux de calcium mesuré par scanner, ou par la mesure de l'aire valvulaire aortique [21], ou par la vitesse transaortique [22-24]. Malheureusement, ces résultats n'ont pas été confirmés dans les études prospectives, contrôlées et randomisées *vs* placebo.

En effet, l'étude SALTIRE publiée dans le *NEJM* en 2005 [25], qui a comparé l'atorvastatine 80 mg *vs* placebo chez 150 patients avec un suivi de 26 mois, ne retrouve pas de différence significative entre les deux groupes concernant la progression des calcifications valvulaires aortiques par scanner ou la sévérité du RAC par écho-Doppler cardiaque.

POINTS FORTS

- Un souffle systolique de sclérose aortique n'est pas innocent.
- Microscopiquement, la lésion de sclérose contient une infiltration lipidique par des apolipoprotéines, une infiltration par des macrophages et par des lymphocytes T et de l'inflammation chronique.
- En échocardiographie, la sclérose aortique est présente quand la vitesse transvalvulaire aortique à l'ETT est entre 1,5 et 2,5 m/s.
- Épidémiologiquement, il existe une association significative avec les autres facteurs de risque cardiovasculaires.
- En termes de pronostic, il existe un risque accru de morbidité et de mortalité cardiovasculaires.
- Les statines n'ont pas pu démontrer pour le moment leur efficacité sur la progression de la sclérose aortique.

Les résultats de l'étude SEAS en 2008 [26] sont similaires : celle-ci a inclus 1 873 patients sans facteurs de risque cardiovasculaires, ayant reçu une association ézétimibe et simvastatine pendant plus de 2 ans ; là encore, aucune différence n'a été détectée en termes de progression de la vitesse transaortique maximale entre les malades traités et ceux sous placebo. En revanche, on notait un bénéfice avec moins d'événements cardiovasculaires ischémiques dans le groupe traités par ézétimibe + simvastatine comparé au groupe placebo, et ce malgré l'absence de bénéfice sur la valve.

À l'opposé, l'étude RAAVE, publiée en 2007 dans le *JACC*, a montré pour la première fois de façon prospective, en incluant 121 patients asymptomatiques ayant un RAC modéré ou sévère, que le degré de progression du RAC modéré ou sévère pouvait être ralenti par l'administration de rosuvastatine quand le taux de LDL-cholestérol était augmenté à l'inclusion, après un suivi de 73 mois en moyenne en termes de changement de la vitesse transaortique, ou de l'aire valvulaire aortique significativement ralenti dans le groupe statines en plus d'amélioration du profil lipidique [27].

Conclusion

La sclérose aortique est un phénomène non bénin, actif, significativement associée à l'athérosclérose vasculaire et coronaire dont elle partage les facteurs de risque CV. Elle est significativement corrélée avec la mortalité et la morbidité CV. Il s'agit d'un véritable marqueur de risque CV.

La progression vers le rétrécissement aortique est possible et relativement fréquente d'où la nécessité d'un suivi échocardiographique tous les 3 ans en moyenne.

La SA étant un paramètre relativement facile à détecter, il serait peut-être judicieux de l'incorporer dans la stratification globale du risque cardiovasculaire. Enfin, il n'y pas encore de traitement médicamenteux efficace pour la régression de la SA, et le rôle des statines sur le devenir de la valve aortique est toujours en cours d'évaluation.

Bibliographie

1. GHARACHOLOU SM, KARON BL, SHUB C *et al.* Aortic valve sclerosis and clinical outcomes: moving toward a definition. *Am J Med*, 2011;124:103-110.
2. OTTO CM, KUUSISTO J, REICHENBACH DD *et al.* Characterization of the early lesion of 'degenerative' valvular aortic stenosis. Histological and immunohistochemical studies. *Circulation*, 1994;90:844-853.
3. FREEMAN RV, OTTO CM. Spectrum of calcific aortic valve disease: pathogenesis, disease progression, and treatment strategies. *Circulation*, 2005;111:3316-3326.
4. STEWART BF, SISCOVICK D, LIND BK *et al.* Clinical Factors Associated With Calcific Aortic Valve Disease. *J Am Coll Cardiol*, 1997;29:630-634.
5. LINDROOS M, KUPARI M, HEIKKILA J *et al.* Prevalence of aortic valve abnormalities in the elderly: an echocardiographic study of a random population sample. *J Am Coll Cardiol*, 1993;21:1220-1225.
6. RABKIN SW. The association of hypertension and aortic valve sclerosis. *Blood Press*, 2005;14:264-272.
7. DONG ZH, FU WG, WANG YQ *et al.* Retrograde type A aortic dissection after endovascular stent graft placement for treatment of type B dissection. *Circulation*, 2009;119:735-741.
8. SOYDINC S, DAVUTOGLU V, DUNDAR A *et al.* Relationship between aortic valve sclerosis and the extent of coronary artery disease in patients undergoing diagnostic coronary angiography. *Cardiology*, 2006;106:277-282.
9. CHANDRA HR, GOLDSTEIN JA, CHOUDHARY N *et al.* Adverse outcome in aortic sclerosis is associated with coronary artery disease and inflammation. *J Am Coll Cardiol*, 2004;43:169-175.
10. YAMAURA Y, NISHIDA T, WATANABE N *et al.* Relation of aortic valve sclerosis to carotid artery intima-media thickening in healthy subjects. *Am J Cardiol*, 2004;94:837-839.
11. AGMON Y, KHANDHERIA BK, MEISSNER I *et al.* Aortic valve sclerosis and aortic atherosclerosis: different manifestations of the same disease? Insights from a population-based study. *J Am Coll Cardiol*, 2001;38:827-834.
12. IIDA M, MAEDA H, YAMAMOTO M *et al.* Association of renal artery stenosis with aortic jet velocity in hypertensive patients with aortic valve sclerosis. *Am J Hypertens*, 2010;23:197-201.
13. LOSI MA, BREVETTI G, SCHIANO V *et al.* Aortic valve sclerosis in patients with peripheral and/or coronary arterial disease. *Echocardiography*, 2010;27:608-612.
14. DROLET MC, ROUSSEL E, DESHAIES Y *et al.* A high fat/high carbohydrate diet induces aortic valve disease in C57BL/6J mice. *J Am Coll Cardiol*, 2006;47:850-855.
15. BRIAND M, LEMIEUX I, DUMESNIL JG *et al.* Metabolic syndrome negatively influences disease progression and prognosis in aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*, 2006;47:2229-2236.
16. KATZ R, WONG ND, KRONMAL R *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;113:2113-2119.
17. MOHTY D, PIBAROT P, DESPRES JP *et al.* Association between plasma LDL particle size, valvular accumulation of oxidized LDL, and inflammation in patients with aortic stenosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008;28:187-193.
18. OTTO CM, LIND BK, KITZMAN DW *et al.* Association of aortic-valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly. *NEJM*, 1999;341:142-147.
19. COSMI JE, KORT S, TUNICK PA *et al.* The risk of the development of aortic stenosis in patients with "benign" aortic valve thickening. *Arch Intern Med*, 2002;162:2345-2347.
20. FAGGIANO P, ANTONINI-CANTERIN F, ERLICHER A *et al.* Progression of aortic valve sclerosis to aortic stenosis. *Am J Cardiol*, 2003;91:99-101.
21. SHAVELLE DM, TAKASU J, BUDOFF MJ *et al.* HMG CoA reductase inhibitor (statin) and aortic valve calcium. *Lancet*, 2002;359:1125-1126.
22. NOVARO GM, PEARCE GL, SPRECHER DL *et al.* Comparison of cardiovascular risk and lipid profiles in patients undergoing aortic valve surgery versus those undergoing coronary artery bypass grafting. *J Heart Valve Dis*, 2001;10:19-24.
23. NOVARO GM, TIONG IY, PEARCE GL *et al.* Effect of hydroxymethylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors on the progression of calcific aortic stenosis. *Circulation*, 2001;104:2205-2209.
24. ROSENHEK R, RADER F, LOHO N *et al.* Statins but not angiotensin-converting enzyme inhibitors delay progression of aortic stenosis. *Circulation*, 2004;110:1291-1295.
25. COWELL SJ, NEWBY DE, PRESCOTT RJ *et al.* A randomized trial of intensive lipid-lowering therapy in calcific aortic stenosis. *NEJM*, 2005;352:2389-2397.
26. ROSSEBO AB, PEDERSEN TR, BOMAN K *et al.* Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *NEJM*, 2008;359:1343-1356.
27. MOURA LM, RAMOS SF, ZAMORANO JL *et al.* Rosuvastatin affecting aortic valve endothelium to slow the progression of aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*, 2007;49:554-561.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.