



## Traitement médical du rétrécissement aortique : quelles perspectives ?

Jean-Luc MONIN, CHU Henri Mondor, Créteil [jean-luc.monin@aphp.fr](mailto:jean-luc.monin@aphp.fr)

**L**e rétrécissement aortique calcifié (RAC) est actuellement la première valvulopathie native dans les pays industrialisés et l'indication la plus fréquente de remplacement valvulaire chirurgical. Malgré les excellents résultats de la chirurgie et le développement rapide des prothèses transcatheter, le RAC reste associé à une morbidité et une mortalité non négligeables. De ce fait la perspective d'un traitement médical efficace pouvant retarder l'évolution, voire éviter l'intervention dans certains cas, est une hypothèse séduisante. Le RAC n'est pas un phénomène inéluctable lié au vieillissement : il est maintenant reconnu que les calcifications valvulaires sont l'étape ultime d'un processus inflammatoire et sclérosant, déclenché par l'oxydation d'infiltrats lipidiques dans les sigmoïdes. Compte tenu des similitudes histologiques entre la sclérose valvulaire aortique et la plaque d'athérosclérose, il était logique de miser sur un effet bénéfique des statines dans le RAC. Après 5 études rétrospectives dont les résultats étaient positifs, 4 études randomisées n'ont retrouvé aucun bénéfice des statines sur la progression du RAC ni sur les événements cardiovasculaires indésirables. En pratique, la prescription d'une statine n'est pas justifiée à l'heure actuelle dans le RAC, en dehors des indications habituelles en prévention primaire ou secondaire des accidents cardiovasculaires. L'échec des statines est probablement lié à la physiopathologie complexe du RAC, aboutissant au processus de calcification valvulaire et à l'hypertrophie ventriculaire gauche (HVG), qui sont 2 acteurs majeurs sur lesquels les statines n'ont pas d'effet. Il serait donc logique de tester l'efficacité de certains médicaments régulant l'HVG (bloqueurs du système Rénine-Angiotensine) ou d'autres médicaments efficaces sur l'ostéoporose (Biphosphonates) dans le RAC.

### II INTRODUCTION

Le rétrécissement aortique calcifié (RAC) est actuellement la valvulopathie n°1 dans les pays industrialisés, compte tenu du vieillissement de la population et de la quasi disparition des valvulopathies rhumatismales. D'après les données de la Cardiovascular Health Study, les prévalences respectives de la sclérose valvulaire aortique et du RAC sont de 25% et 2% chez les sujets âgés de plus de 65 ans<sup>1</sup>. En cas de RAC

serré symptomatique, le remplacement valvulaire donne d'excellents résultats à long terme au prix d'une mortalité opératoire globale de 3 à 4%<sup>2</sup>. Cependant, la mortalité péri-opératoire peut atteindre 15 à 20% chez les patients les plus fragiles : sujets âgés, dysfonction ventriculaire gauche, lésions coronaires associées ou présence d'une insuffisance rénale<sup>2</sup>. Par ailleurs, la morbidité liée au RAC (avant ou après chirurgie) n'est pas négligeable, notamment liée à l'hypertrophie concentrique du ventricule gauche et à la fibrose myocardique qui l'accompagne<sup>3-5</sup>.

De ce fait, la perspective d'un traitement médical efficace pouvant retarder l'évolution du RAC voire éviter la chirurgie dans certains cas, est une hypothèse séduisante, qui n'est pas totalement abandonnée malgré l'échec des statines.

### II Facteurs de risque du rétrécissement aortique.

La *Cardiovascular Health Study* est une étude longitudinale prospective portant sur 5201 sujets d'âge  $\geq 65$  ans, répartis dans 4 régions des Etats-Unis d'Amérique<sup>1</sup>. Pour l'ensemble de la cohorte, une sclérose valvulaire aortique (sigmoïdes modérément épaissies et peu calcifiées sans obstacle hémodynamique) ou un RAC significatif (pic de vitesse trans-valvulaire (Vmax)  $> 2,5$  m/s) étaient présents dans respectivement 26% et 2% des cas. Pour les sujets de plus de 85 ans, la prévalence d'une sclérose valvulaire ou d'un RAC était respectivement de 48% et 4%<sup>1</sup>. Il est intéressant de noter qu'après 85 ans, plus de la moitié des sujets n'ont aucun épaississement ni calcification valvulaire, ce qui va fortement à l'encontre d'un processus dégénératif<sup>1</sup>.

Dans la *Cardiovascular Health Study*, les facteurs de risque indépendants de sclérose valvulaire ou de RAC étaient essentiellement : l'âge (Odds ratio par décade = 2,18, intervalle de confiance à 95% : 2,15-2,21), le sexe masculin (risque doublé par rapport aux femmes), le tabagisme, l'hypercholestérolémie et l'hypertension artérielle. Le diabète était également retrouvé comme facteur de risque pour le RAC dans une autre étude plus récente<sup>6</sup>. Il est donc intéressant de constater que la plupart des facteurs de risque d'athérosclérose sont présents en cas de sclérose valvulaire

SEPTEMBRE 2015

# LE POINT SUR...

aortique. Cependant, d'autres facteurs différencient le RAC de l'athérosclérose, notamment le processus de calcification valvulaire.

## De la sclérose au rétrécissement valvulaire aortique.

L'hypothèse initiale d'une maladie dégénérative liée à l'âge a été abandonnée depuis la mise en évidence des facteurs de risque communs avec l'athérosclérose et de similitudes histologiques entre la sclérose valvulaire aortique et la plaque d'athérosclérose. Le stade précoce de sclérose valvulaire est caractérisé par des brèches de l'endothélium et de la membrane basale des sigmoïdes avec épaissement sous endothélial sur le versant aortique des valves (*Figure 1*).

Ces brèches sont la porte d'entrée pour les infiltrats lipidiques, essentiellement LDL cholestérol et Lipoprotéine - a. L'oxydation des lipides stimule l'activation des cellules inflammatoires, notamment les macrophages (dont certains sont saturés de lipides) et lymphocytes T<sup>7</sup>. La sclérose valvulaire qui s'ensuit débute sur les zones de forte contrainte mécanique, et de faibles flux de cisaillement. Sur une valve à 3 sigmoïdes, la sclérose débute le long de la ligne d'insertion des valves (contrainte mécanique liée à la zone de plicature) et prédomine sur la sigmoïde non coronaire, privée de l'effet protecteur du flux coronaire<sup>7</sup>.

A l'opposé, les lésions débutent et prédominent sur le bord libre des valves et les éventuels raphés en cas de bicuspidie, zones de forte contrainte mécanique<sup>8</sup>. La sécrétion de cytokines pro inflammatoires (Tumor Necrosis Factor alpha, Interleukine-1) par les macrophages et lymphocytes T stimule

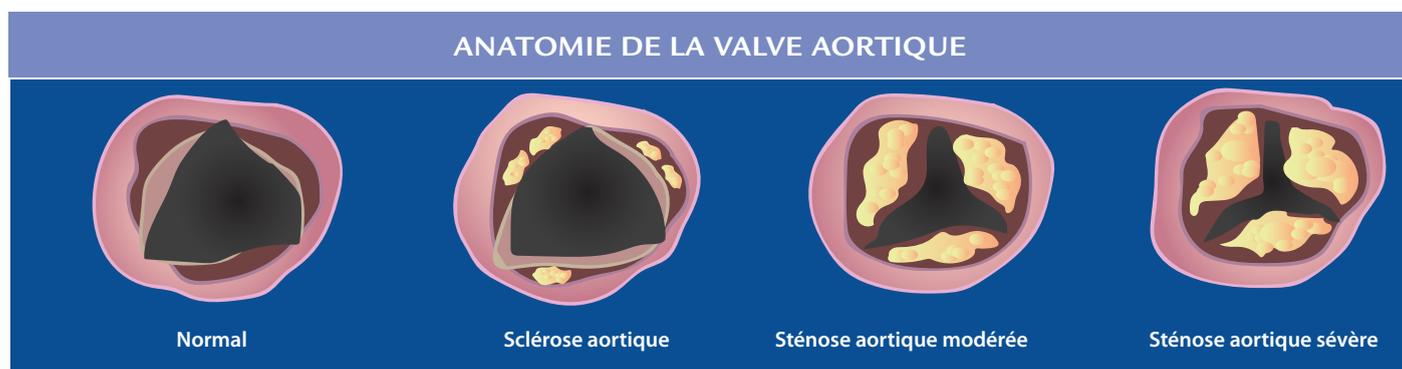
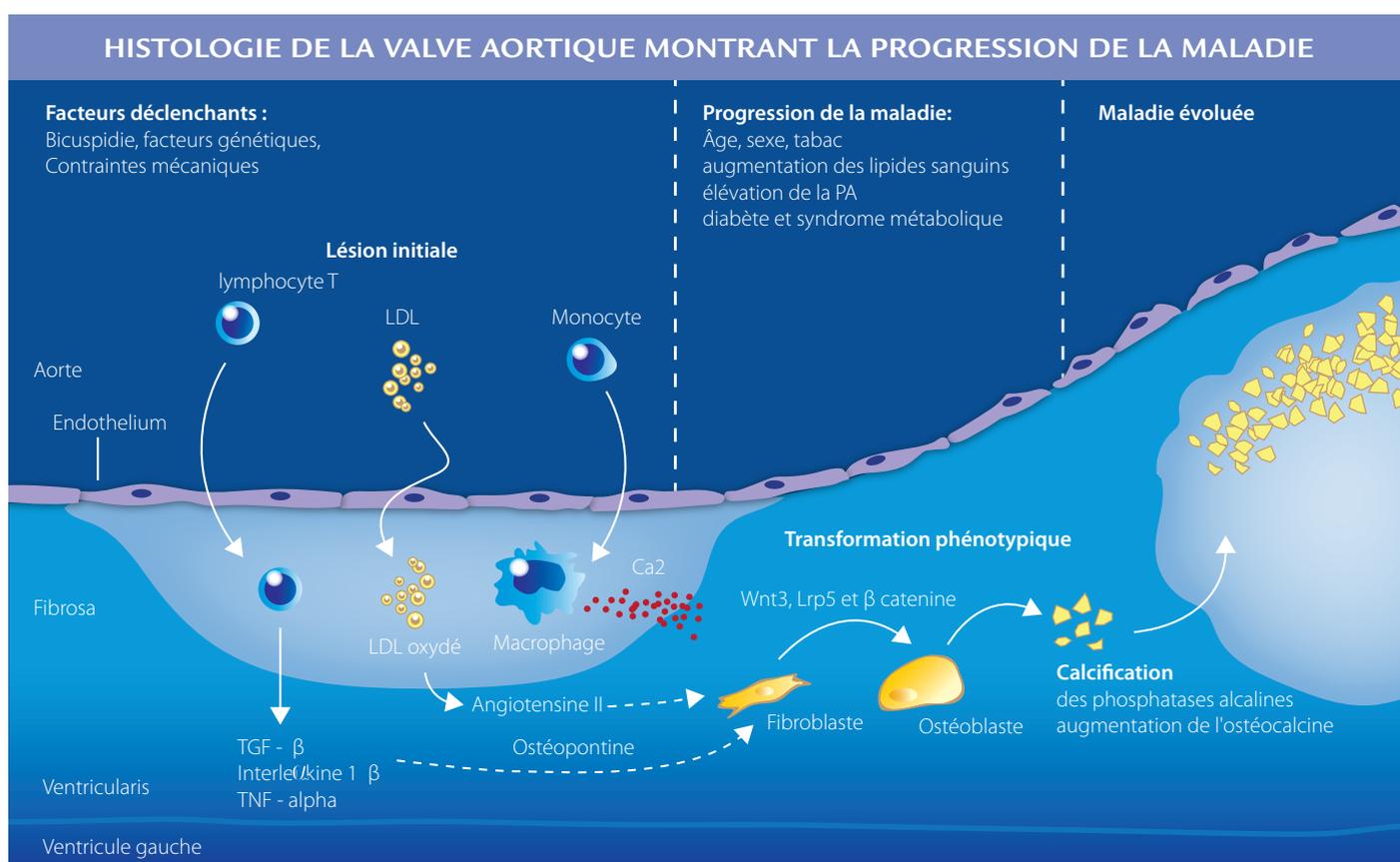


Figure 1

la constitution d'une fibrose collagène par les fibroblastes. La dernière étape du processus consiste en une différenciation de certains fibroblastes en ostéoblastes qui fabriquent une matrice osseuse selon un processus activement régulé, comme l'atteste la présence d'Ostéopontine (protéine régulant l'ossification) dans les zones de calcification<sup>9</sup>. A ce propos la disposition d'ensemble montre que les zones de calcification sont situées en profondeur et l'infiltrat cellulaire plus proche de l'endothélium ; ceci suggère un processus actif évoluant par strates successives d'inflammation suivies de fibrose avec calcification<sup>7</sup>.

## Effet bénéfique des statines : l'espoir déçu

Après 5 études rétrospectives<sup>10-14</sup> dont les résultats étaient en faveur d'un ralentissement de la progression du RAC sous statines (Tableau 1), 4 études randomisées ont toutes donné un résultat négatif<sup>15-18</sup> (Tableau 2).

L'étude **SALTIRE** (*Scottish Aortic Stenosis and Lipid Lowering Trial, Impact on Regression*) a testé une forte dose d'Atorvastatine (80 mg/jour) versus placebo sur un groupe de 155 patients ayant un RAC modéré à sévère. Les critères de jugement étaient la progression de la Vmax (Doppler continu) et des calcifications valvulaires (Scanner IMATRON)<sup>16</sup>. Après 2 ans de suivi en moyenne, malgré des taux de LDL-cholestérol nettement abaissés sous statine (63±23 mg/dl vs. 130±30 mg/dl dans le groupe placebo, p<0,001), la progression annuelle de la

Vmax (0.199±0.210 m/s vs. 0.203±0.208 m/s, p=0,95) et des calcifications valvulaires (22.3±21.0% vs. 21.7±19.8%, p=0,93) étaient strictement comparables dans les 2 groupes. Une analyse en sous-groupes selon le degré de sévérité initiale ne montrait aucun effet bénéfique, que le RAC soit modéré ou sévère au départ<sup>16</sup>. Passons rapidement sur l'étude **TASS** (*Tyrolean Aortic Stenosis Study*) dont l'effectif était seulement de 47 patients, pour lesquels l'Atorvastatine (20 mg/j) n'a pas eu plus d'effet que le placebo sur la progression hémodynamique du RAC, ni sur les événements cliniques<sup>17</sup>.

A l'opposé, tous les espoirs étaient permis avec l'ambitieuse étude **SEAS** (*Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis*) : l'association Simvastatine (40 mg/jour) plus Ezetimibe (10 mg/jour) était testée en double aveugle versus placebo chez 1 873 patients asymptomatiques ayant un RAC modéré<sup>18</sup>. Le critère d'évaluation principal était un composite d'événements cardiovasculaires assez large incluant notamment : décès d'origine cardiovasculaire, remplacement valvulaire aortique, infarctus non fatal et accident vasculaire cérébral. Une fois encore, malgré une baisse spectaculaire des taux de LDL-cholestérol dans le groupe traité et après un suivi moyen de plus de 4 ans, le taux d'événements du critère principal était de 35,3% dans le groupe traité vs. 38,2% dans le groupe placebo (p= 0,59). Les taux de remplacement valvulaire aortique étaient également comparables dans les 2 groupes (28,3% vs. 29,9% , p= 0,97). Maigre consolation : le taux de pontages coronaires associés au remplacement

ETUDES RÉTROSPECTIVES (OBSERVATIONNELLES) SUR L'EFFET DES STATINES DANS LE RAC.  
ND : non disponible. Autres abréviations idem texte.

	Aronow et al. <sup>10</sup>	Novaro et al. <sup>12</sup>	Shavelle et al. <sup>14</sup>	Bellamy et al. <sup>11</sup>	Rosenhek et al. <sup>13</sup>
N patients	180	174	65	156	211
Durée moyenne de suivi (mois)	33	21	30	44	24
<b>Caractéristiques en début d'étude</b>					
Age moyen (ans)	82±5	68±12	67±10	77±12	70±10
Femmes (%)	69	56	ND	42	49
Vmax (m/s)	ND	2,65	ND	2,95	3,96
Evaluation	Echo	Echo	Scanner	Echo	Echo
Effet des statines sur la progression du RAC	Positif	Positif	Positif	Positif	Positif

Tableau 1

# LE POINT SUR...

## ETUDES RANDOMISÉES PROSPECTIVES (DOUBLE AVEUGLE, VERSUS PLACEBO) SUR L'EFFET DES STATINES DANS LE RAC. (Abréviations idem texte).

	SALTIRE <sup>16</sup>	TASS <sup>17</sup>	SEAS <sup>18</sup>	ASTRONOMER <sup>15</sup>
N patients	155	47	1873	269
Traitement actif	Atorvastatine 80 mg/j	Atorvastatine 20 mg/j	Simvastatine 40 mg/j + Ezetimibe 10 mg/j	Rosuvastatine 40 mg/j
Durée moyenne de suivi (mois)	25	27	52	42

### Caractéristiques en début d'étude

Age moyen (ans)	68±10	67±11	68±10	58±14
Hommes (%)	70	60	61	61
Vmax (m/s)	3,4±0,6	3,3±0,2	3,1±0,5	3,2±0,4
Evaluation	Echo	Echo	Echo	Echo
Effet des statines sur la progression du RAC	Négatif	Négatif	Négatif	Négatif

Tableau 2

valvulaire était significativement plus faible dans le groupe Simvastatine + Ezetimibe (p= 0,02).

A croire que le sort s'acharne sur ces études RAC et statines : le taux de cancer était significativement plus élevé dans le groupe traité de **SEAS** par rapport au groupe placebo ; résultat heureusement démenti par une vaste méta analyse regroupant plus de 90.000 patients traités par statines <sup>19</sup> puis par les données de SEAS après une extension de suivi de 2 ans supplémentaires <sup>20</sup>.

Dernière étude randomisée, **ASTRONOMER** avait certains atouts dans sa manche : la plus puissante des Statines (Rosuvastatine, 40 mg/jour vs. placebo) était testée sur une cohorte de 269 patients dont la moyenne d'âge était plus jeune de 10 ans par rapport aux autres études (Tableau 2) ; donc à priori des RAC modérés à un stade relativement précoce dont la moitié de bicuspidies <sup>15</sup>.

Le critère principal d'évaluation était la progression hémodynamique, qui une fois de plus était rigoureusement comparable dans les 2 groupes après 3 ans et demi de suivi : progression annuelle du gradient moyen : 6,3±6,9 mmHg vs. 6,1±8,2 mmHg, p= 0,83. Les analyses de sous-groupes n'ont montré aucun bénéfice de la Rosuvastatine chez les patients les plus jeunes, ni en cas de bicuspidie <sup>15</sup>. Enfin pour clouer définitivement le cercueil des statines dans le RAC : une analyse post hoc regroupant plus de 23 000 patients inclus dans 3 études randomisées (**TNT, IDEAL et SPARCL**) a également montré que la prescription d'une statine à forte dose n'empêchait pas la survenue d'un RAC chez des patients coronariens ou traités après un accident vasculaire cérébral <sup>6</sup>. Inutile de préciser qu'à l'heure actuelle, les statines ne sont pas

indiquées dans le but de ralentir la progression d'un RAC, en dehors des indications reconnues en prévention primaire ou secondaire des événements cardiovasculaires.

## || Après l'échec des statines : quelles perspectives ?

D'après 4 études randomisées dont une vaste étude ayant inclus plus de 1 800 patients suivis pendant 4 ans, il n'existe aucun effet bénéfique des statines sur la progression d'un RAC, ni sur la survenue d'évènements cardiovasculaires adverses, mis à part un plus faible taux de pontages coronaires dans l'étude SEAS <sup>15-18</sup>.

Une des raisons probables de cet échec réside dans la physiopathologie complexe du RAC, plus complexe que celle de la plaque d'athérosclérose. L'effet protecteur des statines en prévention secondaire de l'infarctus du myocarde s'explique par leur action de stabilisation des plaques d'athérome, qui empêche la fissuration à l'origine de la thrombose coronaire. L'infiltration lipidique associée à une inflammation locale est bien la première étape d'une sclérose valvulaire aortique, mais elle est suivie du processus de calcification valvulaire, sur lequel les statines n'ont à priori pas d'effet <sup>21</sup>.

Il est intéressant de noter que les patients atteints d'ostéoporose ont une prévalence accrue de RAC, dont la progression semble plus rapide que chez les sujets contrôle <sup>22</sup>. Des anomalies de la régulation du métabolisme calcique communes à l'ostéoporose et au RAC ont été démontrées, concernant notamment l'axe OPG/ RANKL, molécules régulant l'activité des

ostéoblastes/ ostéoclastes<sup>21</sup>. Il existe actuellement un anticorps monoclonal anti-RANKL (Denosumab) dont l'efficacité a été démontrée sur les fractures ostéoporotiques chez les femmes ménopausées<sup>23</sup>. Il serait donc logique de tester l'effet du Denosumab sur la progression des calcifications valvulaires aortiques. De même, d'autres médicaments plus classiques de l'ostéoporose comme les biphosphonates mériteraient également d'être testés dans le RAC<sup>21</sup>. Par ailleurs, l'hypertrophie ventriculaire gauche secondaire au RAC et la fibrose myocardique qu'elle induit sont des facteurs majeurs de morbidité et de mortalité, y compris après remplacement valvulaire<sup>4</sup>. Au vu de l'effet protecteur des bloqueurs du système Rénine-Angiotensine dans l'HTA, ces molécules mériteraient également d'être évaluées dans le RAC<sup>21</sup>. En effet, une étude observationnelle récente est en faveur d'une réduction de mortalité et des événements cardiovasculaires aderses chez les patients ayant un RAC et traités par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion<sup>24</sup>.

## II Conclusions

Première valvulopathie native dans les pays industrialisés, touchant entre 2 et 4% de la population âgée de plus de 75 ans, le RAC est une source majeure de morbidité et mortalité. A côté du remplacement valvulaire chirurgical qui reste le traitement curatif de référence, il y a certainement une place pour des traitements médicamenteux qui permettraient de ralentir la progression hémodynamique du RAC et/ ou prévenir la survenue de certaines complications cardiovasculaires. L'échec des statines dans ce domaine est probablement lié au fait que ces molécules n'ont que peu ou pas d'effet sur le processus de calcification valvulaire ni sur l'HVG, qui sont 2 facteurs majeurs de morbidité et de mortalité. Il est donc raisonnable de placer un certain espoir dans des molécules actives sur l'HVG et la fibrose myocardiques (bloqueurs du système Rénine-Angiotensine) ou sur la régulation du processus d'ossification (Biphosphonates, Denosumab). Reste à convaincre les chercheurs et l'industrie du bien fondé d'entreprendre (et de financer) ces études.

## RÉFÉRENCES

1. Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. *Cardiovascular Health Study. Journal of the American College of Cardiology* 1997;29:630-4.
2. Brennan JM, Edwards FH, Zhao Y, et al. Long-term survival after aortic valve replacement among high-risk elderly patients in the United States: insights from the Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery Database, 1991 to 2007. *Circulation* 2012;126:1621-9.
3. Azevedo CF, Nigri M, Higuchi ML, et al. Prognostic significance of myocardial fibrosis quantification by histopathology and magnetic resonance imaging in patients with severe aortic valve disease. *Journal of the American College of Cardiology* 2010;56:278-87.
4. Dweck MR, Joshi S, Murigu T, et al. Midwall fibrosis is an independent predictor of mortality in patients with aortic stenosis. *Journal of the American College of Cardiology* 2011;58:1271-9.
5. Hermann S, Stork S, Niemann M, et al. Low-gradient aortic valve stenosis myocardial fibrosis and its influence on function and outcome. *Journal of the American College of Cardiology* 2011;58:402-12.
6. Arsenault BJ, Boekholdt SM, Mora S, et al. Impact of high-dose atorvastatin therapy and clinical risk factors on incident aortic valve stenosis in patients with cardiovascular disease (from TNT, IDEAL, and SPARCL). *The American journal of cardiology* 2014;113:1378-82.
7. 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;90:844-53.
8. Pachulski RT, Chan KL. Progression of aortic valve dysfunction in 51 adult patients with congenital bicuspid aortic valve: assessment and follow up by Doppler echocardiography. *Br Heart J* 1993;69:237-40.
9. O'Brien KD, Kuusisto J, Reichenbach DD, et al. Osteopontin is expressed in human aortic valvular lesions. *Circulation* 1995;92:2163-8.
10. Aronow WS, Ahn C, Kronzon I, Goldman ME. Association of coronary risk factors and use of statins with progression of mild valvular aortic stenosis in older persons. *The American journal of cardiology* 2001;88:693-5.
11. Bellamy MF, Pellikka PA, Klarich KW, Tajik AJ, Enriquez-Sarano M. Association of cholesterol levels, hydroxymethylglutaryl coenzyme-A reductase inhibitor treatment, and progression of aortic stenosis in the community. *Journal of the American College of Cardiology* 2002;40:1723-30.
12. Novaro GM, Tiong IY, Pearce GL, Lauer MS, Sprecher DL, Griffin BP. Effect of hydroxymethylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors on the progression of calcific aortic stenosis. *Circulation* 2001;104:2205-9.
13. Rosenhek R, Rader F, Loho N, et al. Statins but not angiotensin-converting enzyme inhibitors delay progression of aortic stenosis. *Circulation* 2004;110:1291-5.
14. Shavelle DM, Takasu J, Budoff MJ, Mao S, Zhao XQ, O'Brien KD. HMG CoA reductase inhibitor (statin) and aortic valve calcium. *Lancet* 2002;359:1125-6.
15. 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;121:306-14.
16. Cowell SJ, Newby DE, Prescott RJ, et al. A randomized trial of intensive lipid-lowering therapy in calcific aortic stenosis. *The New England journal of medicine* 2005;352:2389-97.
17. Dichtl W, Alber HF, Feuchtnr GM, et al. Prognosis and risk factors in patients with asymptomatic aortic stenosis and their modulation by atorvastatin (20 mg). *The American journal of cardiology* 2008;102:743-8.
18. Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, et al. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *The New England journal of medicine* 2008;359:1343-56.
19. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267-78.
20. Green A, Ramey DR, Emneus M, et al. Incidence of cancer and mortality in patients from the Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis (SEAS) trial. *The American journal of cardiology* 2014;114:1518-22.
21. Dweck MR, Boon NA, Newby DE. Calcific aortic stenosis: a disease of the valve and the myocardium. *Journal of the American College of Cardiology* 2012;60:1854-63.
22. Aksoy Y, Yagmur C, Tekin GO, et al. Aortic valve calcification: association with bone mineral density and cardiovascular risk factors. *Coronary artery disease* 2005;16:379-83.
23. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *The New England journal of medicine* 2009;361:756-65.
24. Nadir MA, Wei L, Elder DH, et al. Impact of renin-angiotensin system blockade therapy on outcome in aortic stenosis. *Journal of the American College of Cardiology* 2011;58:570-6.
25. Otto CM. Calcific aortic stenosis--time to look more closely at the valve. *The New England journal of medicine* 2008;359:1395-8.