



Impact du traitement de l'hypertension systémique sur l'évaluation de la sévérité de la sténose aortique par échocardiographie

Mémoire

Saliha Addour

Maîtrise en sciences cliniques et biomédicales - avec mémoire
Maître ès sciences (M. Sc.)

Québec, Canada

© Saliha Addour, 2020

Impact du traitement de l'hypertension systémique sur l'évaluation de la sévérité de la sténose aortique par échocardiographie

Mémoire

Saliha Addour

Sous la direction de :

Marie-Annick Clavel, directrice de recherche

Philippe Pibarot, codirecteur de recherche

Résumé

La sténose aortique (SA) est la maladie cardio-vasculaire la plus répandue dans les pays développés après la coronaropathie et l'hypertension artérielle (HTA). La prévalence de la SA augmente avec l'âge pour atteindre 2 à 5% chez les patients de plus de 65 ans. La SA est une maladie dégénérative fibrocalcique, dont les facteurs de risques sont similaires à ceux de l'athérosclérose. L'HTA touche entre 30 et 80% des patients atteints d'une SA et l'interaction entre l'hémodynamique valvulaire et artérielle peut affecter de manière considérable l'évaluation de la sévérité de la SA et la conduite clinique qui en découle. Cette interaction est responsable d'une sous-estimation du degré de sévérité de la SA et de la pression artérielle. Ainsi, les patients avec une SA sévère et HTA avancée peuvent être considérés comme ayant une SA modérée et une HTA légère. Par conséquent, les guides de pratique clinique recommandent actuellement une réévaluation de la sévérité hémodynamique de la SA après normalisation de la pression artérielle.

Objectif principal de notre étude : évaluer l'impact de la normalisation de la pression artérielle chez les patients hypertendus avec une SA sur les paramètres hémodynamiques de la sévérité de la SA à l'échocardiographie-Doppler après un mois de traitement avec antagoniste des récepteurs de l'angiotensine.

Hypothèse principale : La normalisation de la pression artérielle seule n'aura que très peu d'un impact sur l'évaluation de la sévérité de la SA. D'autres paramètres vasculaires, en particulier la compliance artérielle systémique, aura plus d'importance dans la modification des paramètres hémodynamique de la SA mesurés à l'échocardiographie-Doppler.

Abstract

Aortic stenosis is the most common cardiovascular disease in high-income countries after coronary artery disease and systemic arterial hypertension. The prevalence of aortic stenosis increases with age, reaching 2 to 5% in patients over 65 years. AS is a degenerative fibrocalcific disease with the similarities between risk factors and pathophysiological processes to atherosclerosis. Arterial hypertension affects between 30 and 80% of patients with aortic stenosis, and the interaction between valvular and arterial hemodynamics may significantly affect evaluation of AS severity and the ensuing clinical conduct. This interaction is responsible for an underestimation of the AS severity and of blood pressure severity. Thus, patients with severe aortic stenosis and advanced arterial hypertension can be considered to have moderate AS and mild arterial hypertension. Therefore, practice guideline currently recommends a reassessment of the hemodynamic AS severity after normalization of blood pressure.

The main objective of our study: to assess the impact of arterial hypertension treatment in the hemodynamic evaluation of AS severity on Doppler echocardiography.

The main hypothesis of our study: the isolated management of blood pressure would probably not have a significant impact on the assessment of the AS severity. We must include the evaluation of the systemic arterial system as well as a systemic arterial compliance.

Table des matières

Résumé	ii
Abstract.....	iii
Table des matières	iv
Liste des figures.....	vi
Liste des tableaux	viii
Liste des abréviations, sigles, acronymes.....	ix
Avant-propos	xiii
Introduction	1
Structures anatomiques et fonctionnelles de la valve aortique :.....	1
Structure cytohistologique de la valve aortique :	3
1. Chapitre 1 : La sténose aortique.....	5
1.1 Épidémiologie de la sténose aortique	5
1.1.1 Étiologie de la sténose aortique :.....	6
1.2 Physiopathologie de la sténose aortique calcifiante :	8
1.2.1 Les facteurs de risque :.....	8
1.2.2 Les processus physiopathologiques :.....	11
1.3 Le système artériel systémique et l’hypertension artérielle :.....	14
1.3.1 La prévalence de l’hypertension artérielle :	16
1.3.2 Définition de l’hypertension artérielle :.....	17
1.3.3 Évaluation des paramètres vasculaires :.....	17
1.4 Système rénine angiotensine :.....	18
1.4.1 Système rénine-angiotensine-aldostérone dans l’hypertension artérielle :.....	18
1.4.2 Le SRA dans la sténose aortique :.....	21
2. Chapitre 2. Prise en charge clinique de la sténose aortique	23
2.1 Présentation clinique :.....	23
2.2 Le retentissement cardiaque :.....	23
2.3 L’évaluation de la sévérité :.....	25
2.3.1 L’échocardiographie Doppler :.....	25
2.3.2 Tomodensitométrie cardiaque :	31
2.4 Traitement de la sténose aortique :	32
2.4.1 Le traitement médical :.....	32
2.4.2 Le remplacement valvulaire:	32
2.5 L’impact de l’hypertension artérielle sur la sténose aortique :.....	34
2.5.1 Prévalence de l’hypertension dans la SA :	34
2.5.2 Impact de l’hypertension artérielle sur le devenir des patients avec SA :	36
2.5.3 Impact de l’hypertension artérielle sur évaluation de la sévérité de la SA : ..	38
3. Chapitre 3 : Hypothèses et objectifs.....	41
4. Chapitre 4: Article inséré	42
4.1 Résumé.....	43
4.2 Abstract.....	44
4.3 Introduction:.....	45

4.4	Methods:	46
4.4.1	Population:	46
4.4.2	Blood pressure monitoring:	46
4.4.3	Doppler echocardiography:	47
4.4.4	Blood samples:	47
4.4.5	Statistical analysis:	47
4.5	Results:.....	48
4.5.1	Population characteristics:.....	48
4.5.2	Evaluation of aortic stenosis after 1 month of treatment.....	50
4.5.3	Blood biomarkers changes event after 1 months of treatment	50
4.6	Discussion:.....	57
4.6.1	Arterial hypertension, systemic arterial compliance and AS evaluation:.....	57
4.6.2	Arterial hypertension, symptoms, and adverse events in AS:	58
4.7	Limitations:	58
4.8	Conclusion:	59
4.9	Acknowledgements:.....	59
4.10	Funding:	59
	Discussion :	60
	Conclusion	64
	Bibliographie	65

Liste des figures

Figure 1: Coupe du cœur gauche montrant la structure et la localisation des quatre valves.	1
Figure 2 : Les trois feuillets d'une valve aortique tricuspide	2
Figure 3 : Structures schématiques de la racine aortique et ces constituants	2
Figure 4 : Une coupe histologique de la valve aortique.	3
Figure 5 : Structure simplifiée du feuillet de la valve aortique humaine.....	4
Figure 6 : La prévalence de la sténose aortique en fonction de l'âge	5
Figure 7 : Aspects de la valve aortique en fonction de l'étiologie de la sténose aortique.....	6
Figure 8 : Les différents stades évolutifs de la SA calcifiée	11
Figure 9 : La physiopathologie de la SAC.....	13
Figure 10 : Taux de prévalence de l'HTA/Proportion des personnes de 12 ans et plus ayant reçu un diagnostic d'HTA, selon le groupe d'âge et selon le sexe, Québec, 2013-2014	16
Figure 11: L'impact d'une CAS basse sur les fonctions systolique et diastolique du VG chez les patients ayant une sténose aortique modérée à sévère.	18
Figure 12 : Le système rénine-angiotensine-aldostérone.	19
Figure 13 : Les nouveaux acteurs dans le SRA	20
Figure 14 : Les peptides d'angiotensine et leurs rôles pathobiologiques.....	20
Figure 15 : Les différents aspects du remodelage du ventricule gauche	24
Figure 16 : La morphologie de la SA calcifiée, de la valve bicuspidie et de la SA rhumatismale	26
Figure 17 : Mesure de la vélocité transvalvulaire maximale, du gradient de pression transvalvulaire moyen sur une vue apicale.....	27
Figure 18 : Schéma représentant l'équation de continuité.	28
Figure 19 : Paramètres à intégrer dans l'équation de continuité pour la mesure de l'aire valvulaire aortique	29
Figure 20 : Mesure de la calcification valvulaire aortique par tomодensitométrie.	31
Figure 21 : Indications de remplacement valvulaire aortique chez les patients avec sténose aortique.....	34
Figure 22: Courbes de Kaplan-Meyer pour les événements cardiovasculaires ischémiques (CV) (A), la mortalité CV (B)..	36
Figure 23 : Changements dans les gradients de pression.	39
Figure 24 : Impact de l'HTA et de la CAS réduite sur l'hémodynamique valvulaire et le débit cardiaque chez les patients présentant une SA sévère.	40
Figure 25 : Changes in systolic (A) and diastolic (B) blood pressure between baseline and 1-month visits.	53
Figure 26 : Changes in Peak aortic jet velocity (A), mean gradient (B), aortic valve area (C), and stroke volume index (D) between baseline and 1-month	54

Figure 27 : Correlation between changes in systolic blood pressure and Peak aortic jet velocity (A), mean gradient (B), aortic valve area (C), and stroke volume index (D).....	55
Figure 28 : Correlation between changes in systemic arterial compliance and systolic blood pressure (A), and stroke volume index (B), and aortic valve area (C).....	56
Figure 29 : Algorithme de la prise en charge d'un patient hypertendu ayant une sténose aortique.	63

Liste des tableaux

Tableau 1 : Les principaux facteurs de risque associés à l'incidence et la progression de la sténose aortique	9
Tableau 2 : Les grades de sévérité de la sténose aortique.	30
Tableau 3 : Seuils de calcification valvulaire aortique déterminant une SA sévère	31
Tableau 4 : La prévalence de l'hypertension dans la sténose aortique présentée dans quelques études cliniques.	35
Tableau 5 : Baseline characteristics of the Study Population.....	49
Tableau 6 : Baseline and 1-month Blood pressure and Doppler-echocardiography data in the whole cohort	51
Tableau 7 : Blood pressure, echocardiographic data and blood sample analyses at baseline and 1 month according to the normalization of SBP at echocardiography	52

Liste des abréviations, sigles, acronymes

ACEi	angiotensin-converting enzyme inhibitor
Ang I	angiotensine I
Ang II	angiotensine II
ARA	antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II
ARB	angiotensin receptor blockers
AS	aortic stenosis
AU	arbitrary unit(s)
AVA/AVAi	aire valvulaire aortique/ AVA indexée à la surface corporelle
CAS	compliance artérielle systémique
CCVG	chambre de chasse du ventricule gauche
CVA	calcification valvulaire aortique
dCVA	densité calcification valvulaire aortique
FGF-2	fibroblast growth factor 2
DBP	diastolic blood pressure
HAD	hypertension artérielle diastolique
HAS	hypertension artérielle systolique
HTA	hypertension artérielle
IECA	inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine
ITV	intégrale temps-vélocité
LDL	low density lipoprotein
Lp (a)	lipoprotéine (a)
LVEF	left ventricular ejection fraction
MAP	mean arterial pressure
MDCT	multidetector computed tomography
MG	mean transvalvular pression gradient
NF- κ B	nuclear factor-kappa B
PAD	pression artérielle diastolique
PAM	pression artérielle moyenne
PAS	pression artérielle systolique
PP	pulse pressure (pression pulsé)
PSVG	pression systolique du ventricule gauche
RANKL	ligand du récepteur activateur du nucléaire facteur kappa B
RAS	renin-angiotensin system
RVS	résistance vasculaire systémique
SAC	systemic arterial compliance
SBP	systolic blood pressure
SRA	système rénine-angiotensine
UA	unité arbitraire
VES	volume d'éjection systolique
Vmax	vélocité transvalvulaire maximale
VA	valve aortique
VG	ventricule gauche
Δ Pm	gradient de pression moyen transvalvulaire
SA	sténose aortique
α -SMA	Alpha Smooth Muscle Actin

À mon époux, qui m'a aidé à dépasser mes doutes

À mes enfants, sans qui j'aurais terminé ce travail six mois plus tôt

À ma mère et ma famille

À la mémoire de mon père

*« Lorsque les sciences dévoilent les secrets de la nature,
ce que celle-ci perd de mystérieux, elle le gagne en
merveilleux. »*

Paul Carvel

Remerciements

Je ne saurais faillir à la tradition de remercier ici quelques personnes qui m'ont apporté leur aide, m'ont soutenu et motivé afin que ce mémoire de maîtrise aboutisse au mieux.

J'aimerais tout d'abord remercier ma directrice de recherche, Dre Marie-Annick Clavel, pour sa disponibilité, ses conseils scientifiques utiles et pour m'avoir accompagné au cours de la rédaction de ce mémoire. Je tiens à la remercier de m'avoir accueilli dans son laboratoire et m'avoir encouragé à me dépasser afin de poursuivre mes études à la maîtrise.

Je tiens aussi à remercier mon codirecteur de recherche, Dr Philippe Pibarot, pour sa générosité et pour ses nombreux enseignements précieux qui ont permis de développer mon approche scientifique et qui ont enrichi un peu plus mon expérience.

À mon arrivée au laboratoire, j'ai trouvé des personnes exceptionnelles qui m'ont tout de suite mis en confiance. Mes remerciements particuliers vont à l'endroit de Nancy Coté et Anne-Sophie Zenses pour le temps qu'elles m'ont accordé et le soutien qu'elles m'ont procuré. J'adresse également toute ma gratitude à Lionel Tastet, Mylène Chen et Marine Clisson qui ont été formidables et qui m'ont apporté aide et encouragement tout au long de mon parcours.

Je voudrais exprimer ici ma reconnaissance à Jasmine, Julien, Jérémy, Sébastien, Macarena, Ézéquiél, Amélie, Philippe, Charles et Laura pour les discussions utiles à la recherche ou toute autre discussion qu'on ait eu dans le laboratoire.

J'aimerais également remercier toute l'équipe, qui a dû me supporter chaque jour, Sylvie, Yvette, Martine, Isabelle, Caroline, les professionnelles de recherche, Véronic, Mireille, René, Danielle, et tous ceux que j'aurais pu oublier.

Avant-propos

Le travail inclus dans ce mémoire a été effectué au centre de recherche de l'Institut Universitaire de Cardiologie et de Pneumologie de Québec (IUCPQ), dans le laboratoire dirigé par le Dre Marie-Annick Clavel, il inclut un chapitre écrit par Saliha Addour. L'article inséré dans ce mémoire est actuellement en processus de révision par les co-auteurs.

En voici les auteurs :

Saliha Addour : recrutement et suivi des patients, préparation de la base de données, analyse statistique, rédaction de l'article et du mémoire.

Marine Clisson MD : recrutement et suivi des patients, préparation de la base de données.

Macarena Yamila Lopez Gonzales : lecture des examens échocardiographiques.

Véronic Tremblay : suivi des patients, révision de la base de données.

Jonathan Beaudoin MD : relecture des examens échocardiographies, investigateur associé.

Marie-Annick Clavel, DVM, PhD: investigatrice principale, Dre Clavel a supervisé l'ensemble du travail, sécurisé la subvention pour effectuer la recherche et a finalisé la rédaction du manuscrit.

Introduction

Le cœur est l'organe principal de la circulation générale, subdivisé en deux parties fonctionnellement et anatomiquement distinctes, le cœur droit et le cœur gauche. Chacune de ces deux parties est elle-même subdivisée en oreillette et ventricule. La fonction du cœur est d'assurer un apport permanent d'oxygène aux autres parties du corps (figure 1) (1).

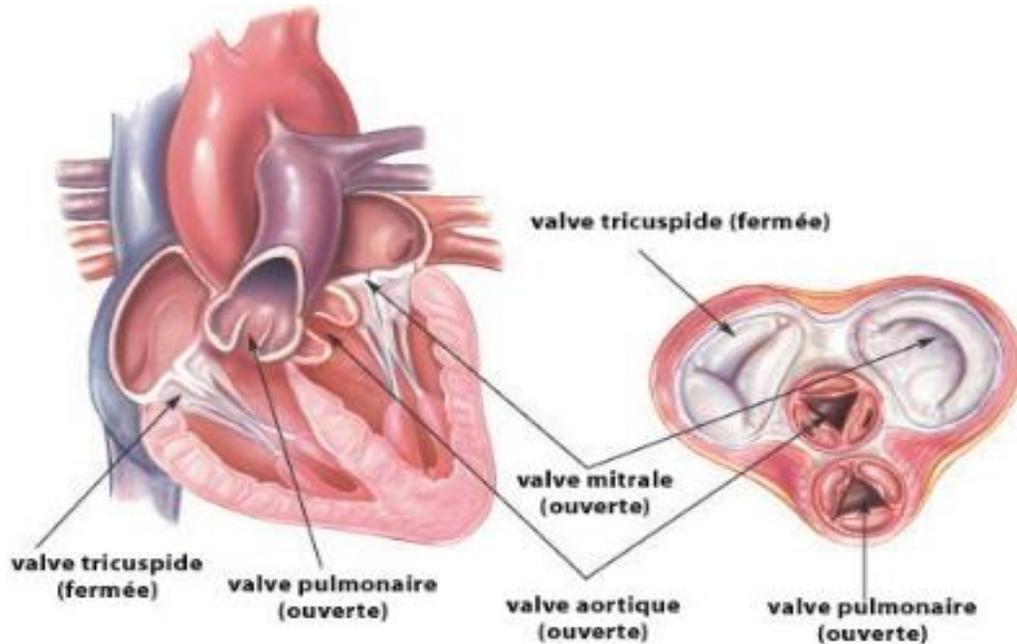


Figure 1: Coupe du cœur gauche montrant la structure et la localisation des quatre valves.

Permission de <http://www.chirurgien-cardiaque.com/chirurgiens/dr-doisy.html>

Structures anatomiques et fonctionnelles de la valve aortique :

La valve aortique (VA) est située à la jonction entre le ventricule gauche (VG) et l'aorte ascendante, elle est semi-lunaire, composée de trois principaux éléments : l'anneau aortique, les feuillets valvulaires (ou cuspidés) et les commissures (2, 3).

L'anneau aortique est le lieu d'ancrage des feuillets valvulaires à la racine aortique, composé de fibres de collagène lui donnant l'aspect d'une couronne. Les feuillets valvulaires sont opalescents, minces, identifiés en fonction de leurs contacts avec les artères coronaires ; le feuillet antérieur droit (artère coronaire droite), le feuillet antérieur gauche (artère coronaire gauche) et le feuillet postérieur (non coronaire) (figure 2).

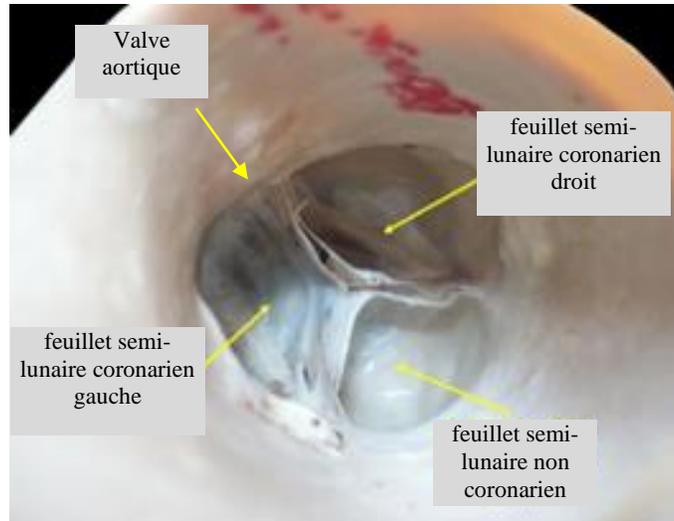


Figure 2 : Les trois feuillets d'une valve aortique tricuspide (feuillet semi-lunaire coronarien droit, le semi-lunaire coronarien gauche et le feuillet semi-lunaire non coronarien).

Permission de : <https://bjcardio.co.uk/2016/03/heart-valve-disease-module-2-pathophysiology-2/>

Derrière les cuspides se trouvent des poches dilatées dans la racine aortique, appelées sinus de Valsalva (4) et des points d'attachement des feuillets valvulaires au niveau du mur aortique, appelés les commissures (3, 5, 6) (figure 3).

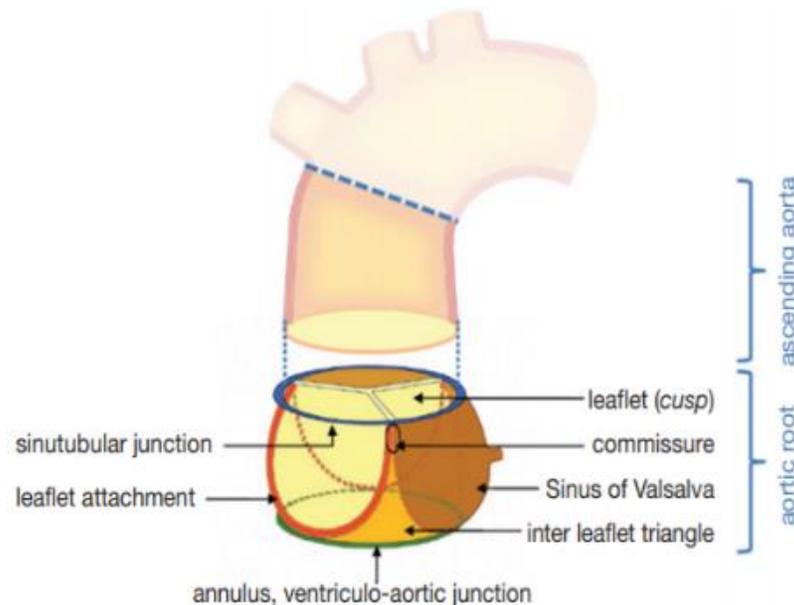


Figure 3 : Structures schématiques de la racine aortique et ces constituants

Tiré de : [3]

Au cours du cycle cardiaque, la valve aortique s'ouvre au moment de la contraction du VG et se ferme pendant la phase de relâchement due à la différence de pression entre les deux compartiments. Pendant la systole, l'ouverture de VA normale est de 3 à 5 cm² avec une séparation sans faille des feuillets le long des commissures, permettant l'éjection du sang du VG vers l'aorte. En revanche, pendant la diastole, la pression dans l'aorte est supérieure à celle du VG permettant à la VA de se fermer et d'accomplir son rôle principal qui est d'empêcher le reflux du sang de l'aorte vers le VG (1).

Structure cytohistologique de la valve aortique :

La valve aortique est avasculaire, elle est composée de trois couches caractéristiques distinctes (4, 7-10) (figures 4-5).

La *fibrosa*, située sur le côté aortique de la valve, faite principalement de fibres de collagène de type I et III alignées de façon circonférentielle donnant à la valve son intégrité structurelle, sa résistance et sa rigidité pour faire face aux changements et au stress hémodynamique (11).

La *spongiosa*, la couche moyenne, riche en protéoglycanes et en glycosaminoglycanes, permettant de lubrifier les deux autres couches ainsi que d'absorber les forces élevées (8).

La *ventricularis*, en contact avec le ventricule, riche en fibres d'élastine alignées de façon radiale pour offrir une bonne flexibilité aux feuillets durant le cycle cardiaque et amortir ainsi la pression hémodynamique (6, 8, 10, 11).

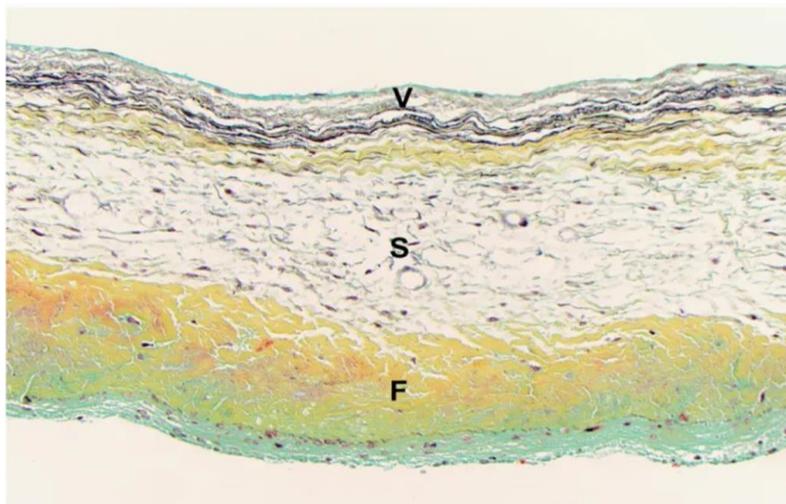


Figure 4 : Une coupe histologique de la valve aortique mettant en évidence les trois couches des cuspidés valvulaires aortiques (F: fibrosa, S: spongiosa, V: ventricularis)

Tiré de : [6]

La VA est composée de deux types de cellules (figure 5) : les cellules prédominantes sont les cellules interstitielles valvulaires (CIV) (7, 12). Elles sont localisées dans les 3 couches. Elles synthétisent la matrice extracellulaire faite de collagène, d'élastine et de glycosaminoglycanes qui fournissent la force et l'élasticité à la VA (12). Chez l'adulte, 95-98% des CIV sont à l'état quiescent. Une fois activées, les CIV peuvent se différencier en une variété d'autres types de cellules, telles que les myofibroblastes et les ostéoblastes (8, 10, 11). Les cellules endothéliales valvulaires (CEV) sont moins fréquentes, mais tout aussi importantes. Elles constituent la couche externe de la VA, agissent comme une barrière empêchant l'adhérence des cellules inflammatoires et l'accumulation des lipides. Elles contrôlent ainsi la perméabilité de la valve et régulent la signalisation paracrine.

Les cellules musculaires lisses, relativement rares < 5%, sont situées à la base de la ventricularis. Ce sont des fibroblastes partiellement différenciés en cellules présentant des marqueurs de cellules musculaires lisses Alpha-smooth muscle actin (α -SMA) (8, 13).

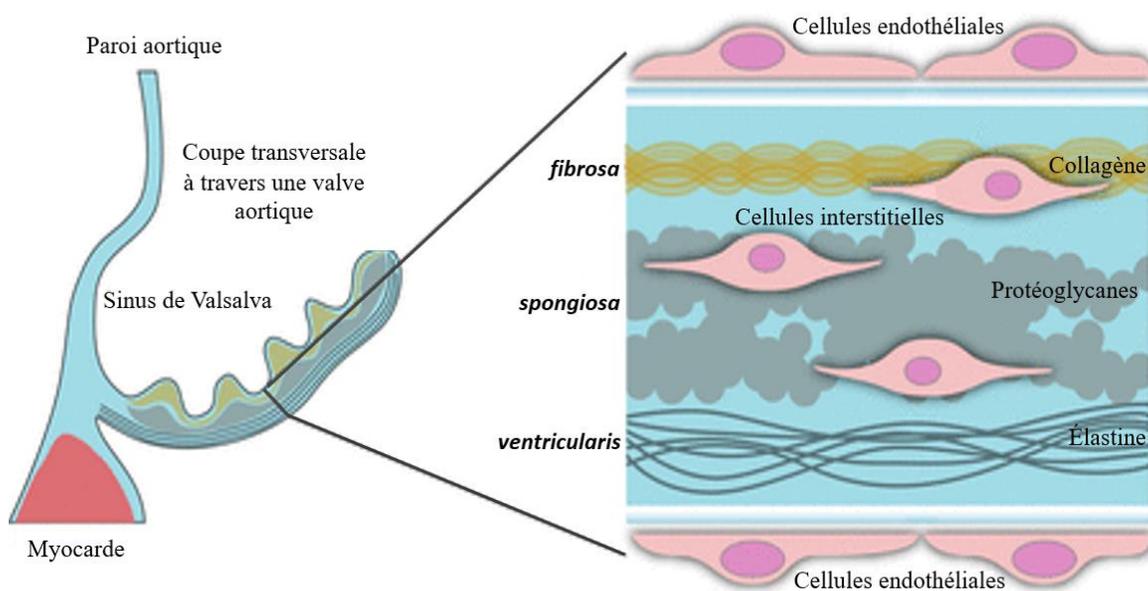


Figure 5 : Structure simplifiée du feuillet de la valve aortique humaine. À gauche, une coupe schématique à travers le feuillet non coronaire de la valve aortique. À droite, l'organisation tricouche de la matrice extracellulaire et la localisation des CEV et des CIV

Tiré de : [9]

1. Chapitre 1 : La sténose aortique

1.1 Épidémiologie de la sténose aortique

La sténose aortique calcifiante (SA) est la maladie cardiovasculaire la plus répandue dans les pays industrialisés après la maladie coronarienne et l'hypertension artérielle (14, 15). La prévalence de la SA est inférieure à 1% dans la population de moins de 60 ans, mais elle augmente de manière exponentielle à mesure que les personnes prennent de l'âge et s'élève à plus de 10% chez les personnes de plus de 75 ans. Cette forte association entre le nombre de cas de SA et l'âge va augmenter encore le nombre de SA dans la population à cause du vieillissement de la population. La prévalence de la SA devrait tripler d'ici 2050 (figure 6) (16-18). Une méta-analyse incluant 7 études (N=9723) a estimé la prévalence de la SA chez les patients de plus de 75 ans à 12,4%, et plus d'un quart de ces cas étaient des SA sévères (14, 18-20). L'enquête européenne EuroHeart a montré quant à elle que sur les 5001 participants ayant une valvulopathie, 45% des patients avec une valvulopathie aortique et la SA dégénérative correspondait à 89% de cette cohorte (21). Le taux d'incidence annuelle de la SA est de 4,9 % dans l'étude Tromsø (18).

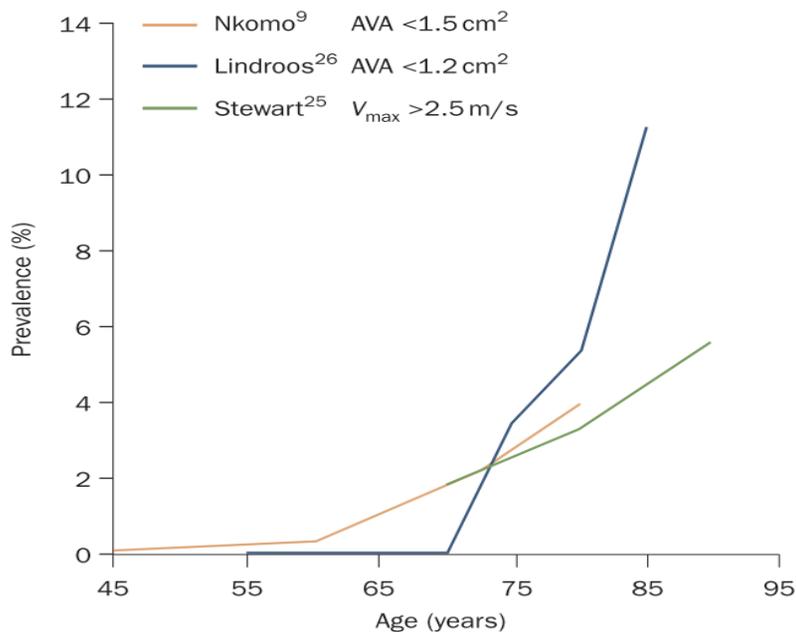


Figure 6 : La prévalence de la sténose aortique en fonction de l'âge

Tiré de : [16]

La série de Nkomo et al, basée sur la population américaine, a aussi montré une corrélation étroite entre l'âge et la SA, avec un rapport de cotes de 2,5 (IC 95% 2,0-3,1) par décennie d'âge croissant (16).

Pour l'instant, aucun traitement médicamenteux n'a fait la preuve d'un quelconque bénéfice pour freiner la progression fatale de la SA. L'option thérapeutique efficace en termes de mortalité de la SA sévère est le remplacement valvulaire aortique (RVA) par une prothèse valvulaire soit par voie chirurgicale soit par voie percutanée trans-cathéter (*Transcatheter aortic valve implantation*, TAVI). D'après le registre nord-américain, il y a plus de 150 000 procédures RVA par an (13, 22). En outre, la SA est directement la cause d'environ 25 000 décès chaque année en Amérique du Nord.

1.1.1 Étiologie de la sténose aortique :

Les causes de la SA peuvent être dégénératives, rhumatismales ou congénitales (figure 7) (6, 23).

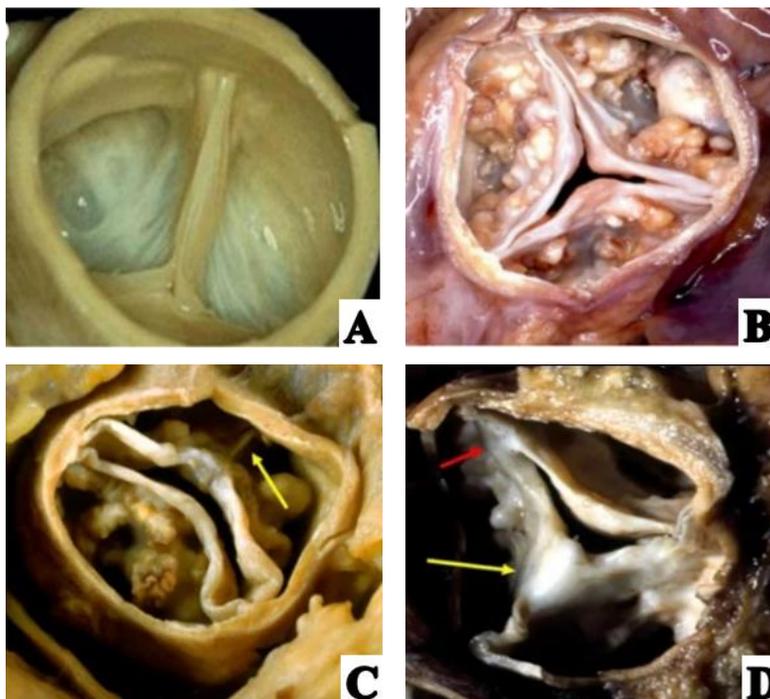


Figure 7 : Aspects de la valve aortique en fonction de l'étiologie de la sténose aortique

- A) valve aortique normale
- B) valve aortique dégénérée calcifiée
- C) valve congénitale bicuspidée
- D) valve aortique rhumatismale

Tiré de : [6-13]

1.1.1.1 La sténose aortique calcifiante :

La calcification de la VA est la principale cause du rétrécissement aortique (21, 24). La SA était longtemps considérée comme une pathologie passive, liée au vieillissement et à l'usure des feuillets. Par la suite, plusieurs études ont prouvé que la SA, au contraire, est une pathologie complexe insidieuse, lentement évolutive. La SA est définie comme une dégénérescence fibrocalcique de la VA (13). La SA calcifiante est la cause la plus fréquente du remplacement valvulaire dans les pays industrialisés (16).

1.1.1.2 La sténose aortique congénitale :

La SA congénitale est due à une perturbation des gènes impliqués dans le développement de la VA. La malformation congénitale de la VA est identifiée en fonction du nombre de feuillets valvulaires (un, deux ou quatre). La bicuspidie aortique (BVA) est la plus fréquente (25). Sa prévalence est de 1,4% (26), avec un ratio de trois hommes pour une femme. Les patients atteints de BVA développent une SA calcifiée, 1 ou 2 décennies, plus tôt que ceux présentant une valvule tricuspide (13). Par conséquent, dans la population générale, on estime à 60% les remplacements valvulaires due à la BVA chez les moins de 70 ans (11, 24, 27).

Les causes de la BVA ne sont pas encore claires. Elle semble être transmise selon un schéma autosomique dominant, avec une pénétrance variable, dans certaines familles. Parmi les gènes impliqués, la mutation dans les régulateurs de la signalisation et de la transcription du NOTCH1 (locus 9q34.3) et récemment la délétion de GATA 5 (10).

1.1.1.3 La sténose aortique rhumatismale :

La SA rhumatismale (SAR) est une complication inflammatoire retardée de l'infection des voies aériennes supérieures par le streptocoque β -hémolytique du groupe A. C'est une pathologie qui touche encore les pays en développement, mais qui a presque disparu dans les pays industrialisés (13, 27).

L'atteinte isolée de la VA est rare, la valve mitrale et/ou les autres valves sont également affectées. Le remodelage de la valve est caractérisé par un épaissement des cuspidés, une calcification et une fusion commissurale. Cette forme de sténose post-inflammatoire est à l'origine d'une bicuspidie fonctionnelle (acquise) (13). Histologiquement, la SAR est caractérisée par une néovascularisation importante, une fibrose diffuse à l'origine d'un

effacement de l'architecture normale des trois couches de la valve avec une calcification et un processus inflammatoire (6, 13).

Dans ce qui suit, j'aborde essentiellement la SA calcifiante qui est sans nul doute l'étiologie prédominante de la SA dans les pays développés.

1.2 Physiopathologie de la sténose aortique calcifiante :

La sténose aortique calcifiante (SA) est une maladie évolutive dynamique qui a pour point de départ un processus inflammatoire et une accumulation de lipides suivis d'une calcification progressive de la VA, ceci induit une rigidité progressive des feuillets, une mobilité restreinte et une réduction de l'aire valvulaire.

1.2.1 Les facteurs de risque :

Un certain nombre de facteurs de risque semblent être impliqués dans le développement de la SA, et d'autres sont impliqués dans la progression de la maladie (25) (tableau 1). La SA partage les mêmes facteurs de risque que l'athérosclérose ce qui inclut l'âge avancé, le sexe masculin, l'hyperlipidémie [LDL élevé ou Lp(a)], le syndrome métabolique, le diabète type 2, le tabagisme actif, et surtout l'hypertension artérielle (HTA) (19, 27-30). Les patients avec des antécédents de troubles du métabolisme du calcium, d'insuffisance rénale ont eux aussi un risque élevé de SA (27).

Pour la prédisposition génétique à la calcification de la VA, on peut citer le polymorphisme génétique du SNP (rs10455872) sur le locus du gène LPA qui code pour la lipoprotéine (a) [Lp(a)], ou encore la variante génétique du gène palmdelphin (PALMD) (31, 32), situé sur le chromosome 1p21.2 dont le SNP(rs6702619) était associé à la SA calcifiante et à l'expression du gène PALMD.

D'autres études ont également identifié d'autres gènes, mais elles avaient comme limite la faible taille des échantillons ex. (NOTCH1, GATA5, RUNX2, CACNA1C) (26, 32, 33).

	Analyse de CAVD		
	Transversal	Incidence	Progression
Age	+++	+++	+++
Sexe masculin	++/-	++	++
Poids	++	++	0
BMI	++	++	0
Hypertension artérielle	++	++	+
Diabète	+++	+++	0
Syndrome métabolique	++	++	+
Dyslipidémie	++	++	+
Tabagisme	++	++	+
Insuffisance rénale	+	0	+
Marqueurs inflammatoires	+	+	+
Phosphore	++	0	+
Niveau de calcium	0	+	++
Score calcique de base	n/a	n/a	+++

Tableau 1 : Les principaux facteurs de risque associés à l'incidence et la progression de la SA

BMI : indice de masse corporelle, CAVD : maladie de la valve aortique calcifiante,

+ : association positive faible, ++ : association positive modeste, +++ : association positive forte,

- : association négative faible, n/a : non applicable

Tiré et modifié de : [25]

Les facteurs impliqués dans la progression de la maladie sont différents de ceux associés à l'initiation de la maladie (28), et ceci corrobore avec les différences entre le processus d'initiation et de développement de la maladie au niveau tissulaire (27).

Les facteurs associés à la progression de la maladie sont l'âge avancé, le sexe masculin, la sévérité de la sténose, le score de calcification de base qui est un prédicteur de progression puissant et indépendant (34-36), l'insuffisance rénale chronique, la structure de la valve (37-39), l'augmentation du Lp(a) et de l'activité de Lp-PLA2, l'HTA (40) et la baisse du taux de l'hémoglobine sanguine (19).

1.2.1.1 Histoire naturelle de la maladie :

Selon les guides de l'association américaine de cardiologie et du collège américain de cardiologie (AHA/ACC), la SA est constituée de quatre stades évolutifs (41).

La sclérose aortique (ScA) est la phase préclinique de la SA. Elle est définie par un épaissement de la VA sans conséquence hémodynamique; la vitesse maximale du jet aortique est inférieure à 2 m/s (42). La ScA touche 26% des sujets âgés de plus de 65 ans et 48% de ceux âgés de plus de 85 ans (13, 28).

Les patients présentant une ScA ont un risque élevé d'évoluer vers la SA (43). Une méta-analyse a estimé que la progression des patients ayant une ScA vers la SA est de 1,8% à 1,9% patient/an. Durant la ScA, le patient est asymptomatique, mais il présente 40% de risque d'évènements coronariens et 50% de risque de mortalité cardiovasculaire (44). La SA peut être classée en légère, modérée ou sévère selon des indices échocardiographiques. La SA sévère est asymptomatique au début, mais l'apparition des symptômes est un signe de mauvais pronostic (figure 8). En absence de remplacement valvulaire, la mortalité est de 50% à 1 an et entre 70 à 80% à 2 ans (18).

Le taux de progression hémodynamique de la SA est variable et imprévisible. L'augmentation annuelle moyenne de la vitesse du jet aortique est estimée à 0,1 - 0,3 m/s, celle du gradient de pression moyenne transvalvulaire est de 3 à 10 mm Hg et la diminution annuelle de l'aire valvulaire aortique à 0,1 cm² (27).

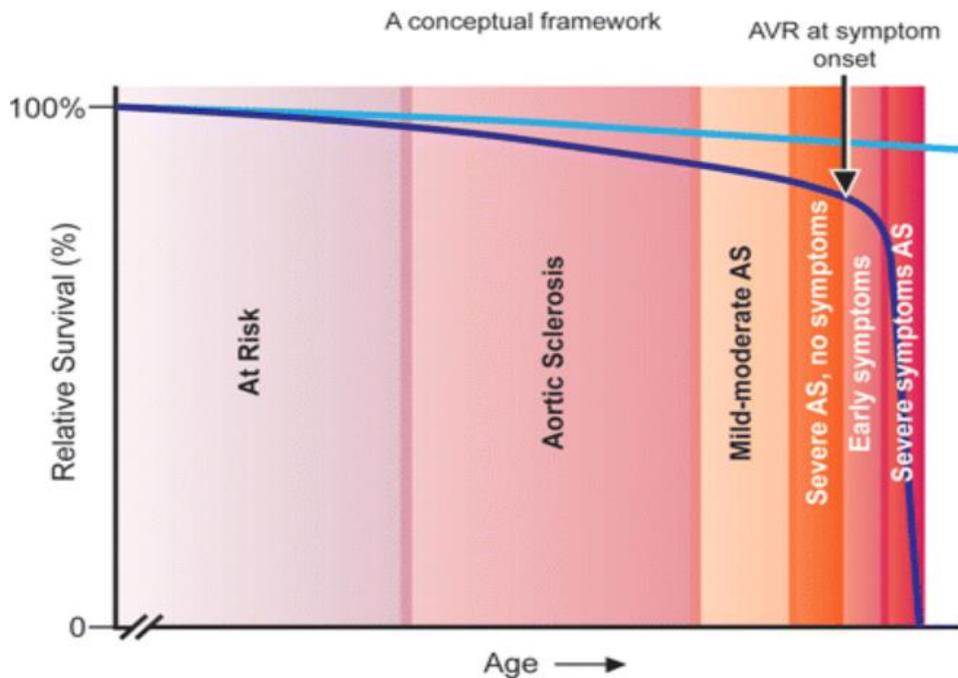


Figure 8 : Les différents stades évolutifs de la SA calcifiée

La **ligne bleu clair** montre la survie attendue dans une population de même âge et sexe que la population de SA. La **ligne bleu foncé** montre l'évolution de la SA, une fois la ScA détectée, et le risque accru d'événements cardiovasculaires. Noté qu'avec l'apparition de symptômes même légers, la survie s'écarte drastiquement de la courbe attendue, avec une baisse spectaculaire de la survie dans la SA symptomatique sévère.

Le RVA dès l'apparition des premiers symptômes améliore le pronostic des patients

Tiré de : [41]

1.2.2 Les processus physiopathologiques :

La SA calcifiante est caractérisée par une dégénérescence fibrocalcique de la VA qui se développe en trois phases (figure 9) (45):

1.2.2.1 *Processus d'inflammation* :

C'est la phase initiale et précoce du développement de la SA, due à la dysfonction des cellules endothéliales suite à un stress mécanique élevé et une force de cisaillement faible au niveau des feuillets valvulaires (8, 46). En effet, les altérations locales du flux sanguin causées par l'athérosclérose, l'hypertension artérielle ou les troubles valvulaires (les malformations congénitales) changent le schéma d'écoulement en flux oscillatoire favorisant ainsi la dysfonction endothéliale. Ces cellules endothéliales endommagées constituent une

porte d'entrée des lipides en particulier les Lp(a) et lipide à basse densité (LDL) Ces LDL deviennent oxydés et hautement cytotoxiques. Ils sont capables d'induire une réponse inflammatoire intense, il existe une forte association entre le niveau de LDL oxydé et le degré de l'inflammation et du remodelage fibrocalcique de la VA (47-50). De plus, ces cellules inflammatoires secrètent des cytokines pro-inflammatoires et pro-fibrotiques qui permettent la différenciation des fibroblastes en myofibroblastes puis en ostéoblastes (2, 43, 45).

1.2.2.2 Processus de fibrose :

À l'état normal, la production et la dégradation de la matrice extracellulaire (MEC) par les CIV sont bien équilibrées, les fibres de collagènes sont bien organisées dans la MEC. En revanche, chez les patients avec SA, les fibres sont désorganisées et sont plus denses (8). Le processus inflammatoire provoque une activation excessive des CIV, leurs transdifférenciations en myofibroblastes par la voie TGF- β /Smad et wnt3a/ β -caténine (51). Ces myofibroblastes expriment de la vimentine, de la desmine et de la α -SMA (52). Elles secrètent activement du collagène à l'origine de la fibrose. Ajouter à la sécrétion de la MEC, les myofibroblastes augmentent leur sécrétion des métalloprotéinases matricielles qui elles-mêmes sont à l'origine de la dégradation de la MEC et semblent avoir un impact important dans le remodelage fibrotique de la VA (47).

De plus, une angiogenèse active est détectée dans les zones d'inflammations, de fibroses et de calcifications de la VA (53). L'angiogenèse est probablement en lien avec la surexpression de VEGF et FGF-2. Elle joue un rôle dans la biominéralisation en facilitant l'entrée de l'oxygène dans les feuillets et dans la formation et la régénération du tissu osseux (8, 53, 54). Plusieurs études ont exposé l'implication du système rénine-angiotensine (SRA) dans le développement de la SA. Ceci grâce à l'action profibrotique et pro-inflammatoire de l'angiotensine II (Ang II) via son récepteur AT1R (8, 55, 56). L'Ang II est un puissant activateur de la voie NF-kB II, impliqué dans la différenciation des CIV en myofibroblastes (57) et ses taux plasmatiques élevés ont une forte corrélation avec l'expression valvulaire de TNF α et IL-6 (49).

1.2.2.3 Processus de calcification :

C'est un processus actif qui commence assez tôt dans l'évolution de la maladie. Il est à l'origine de la perte de la mobilité des feuillets valvulaires et à l'aggravation de l'obstruction

de la VA. La calcification est un processus histologique comparable à la formation de l'os squelettique (58). La calcification de la VA se présente lorsqu'un déséquilibre se produit entre les agents pro et anti-calcifiants. Plusieurs études expérimentales ont mis en évidence des cascades de signalisation d'ostéogenèse pouvant contribuer à l'initiation et la progression de la calcification de la VA parmi ces voies, le système OPG/RANKL/RANK, la voie BMP-2 et kinine.(57, 59, 60). L'étape clé de la calcification de la VA est la transformation des CIV en cellules ostéoblastiques suites aux phénomènes pro-inflammatoires (61). Associé aux phénomènes ostéogéniques, s'ajoutent d'autres processus pathologiques tels que la nécrose cellulaire et l'apoptose impliquées dans la formation de dépôts de calcium amorphe ou encore, la répression des voies régulatrices en particulier, la diminution de la synthèse des régulateurs de biominéralisation, tels que la *Féтуine A* (2, 57, 62). Le cycle de la calcification s'auto-entretient, une fois la calcification établie dans la VA.

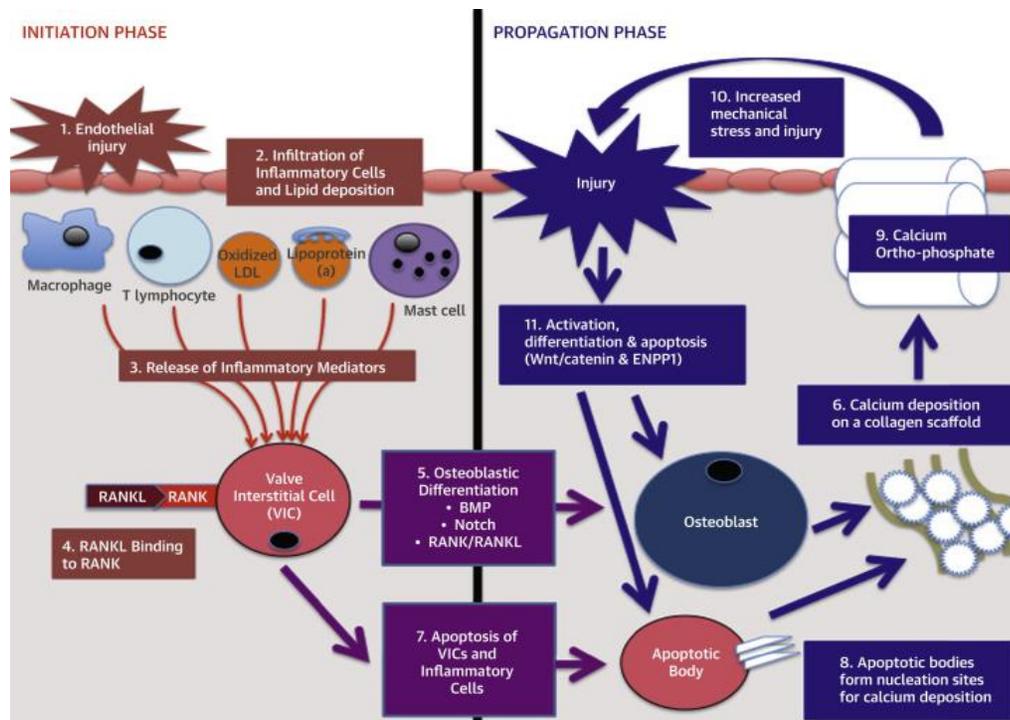


Figure 9 : La physiopathologie de la SAC.

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

Tiré de : [45]

1.3 Le système artériel systémique et l'hypertension artérielle :

Le système artériel systémique est un système à haute pression qui a deux fonctions principales, la conduction du sang et l'amortissement de l'onde de pression (1, 63). La pression artérielle dépend donc du débit cardiaque (Q_c) et de la résistance vasculaire systémique (RVS) :

$$PA = Q_c \times RVS$$

À noter que le débit cardiaque (Q_c) est le produit de la fréquence des battements cardiaques (F_c) par le volume de sang éjecté dans les artères à chaque contraction ventriculaire appelé volume d'éjection systolique (VES) :

$$Q_c = F_c \times VES \text{ exprimé en mL ou L/min}$$

ou encore :

$$PA = F_c \times VES \times RVS$$

Le VES dépend de la force de contraction ventriculaire et de l'ensemble des forces qui s'y opposent (postcharge) mais également du degré d'étirement des fibres musculaires avant leur contraction (précharge). La contraction cardiaque fournit l'énergie responsable de la circulation sanguine. La pression qui assure l'écoulement du sang entre deux points est la différence des pressions intravasculaires entre ces deux points, ces pressions étant rapportées à la pression barométrique. Les dimensions des structures cardiovasculaires dépendent de la distensibilité de la structure considérée et de la pression transmurale qui s'exerce sur la paroi (la Loi de Starling) et aussi des mécanismes du système nerveux autonome et/ou hormonaux dont le système rénine-angiotensine-aldostérone.

La pression artérielle systolique (PAS) correspond à la pression aortique maximale qui se produit au moment de la systole; elle dépend du VES, de l'ampleur de la pression pulsée (PP), et de l'élasticité des gros vaisseaux et leurs capacités à supporter les hautes pressions. En revanche, la pression artérielle diastolique (PAD) est la pression dans l'aorte au moment de la relaxation du cœur; elle est plus en lien avec le tonus artériel (64), mais pourrait être influencée par le VES et FC (63).

La fonction systolique dépend de trois paramètres interdépendants : la précharge, la postcharge et la contractilité qu'on définit par la force de raccourcissement des fibres myocardiques par unité de temps ou encore la capacité du myocarde à se contracter

indépendamment des conditions de charge. (1) L'analyse échocardiographique de la fonction systolique s'appuie sur plusieurs mesures Bidimensionnelle, TM et doppler. La mesure de la fraction d'éjection du VG permet une estimation globale de la fonction du VG. Elle est calculée en se basant sur les mesures des volumes télédiastolique et télésystolique (65).

La fonction diastolique est la capacité du VG à se remplir pour atteindre un volume télédiastolique normal. Elle comprend deux phases, le remplissage passif (rapide puis lent) et le remplissage actif (systole auriculaire).(1) L'échocardiographie avec la mesure du flux mitral et du flux veineux pulmonaire, le doppler tissulaire ainsi que l'imagerie bi-dimensionnelle permettent d'investiguer la fonction diastolique (66).

La compliance artérielle systémique (CAS) représente l'élasticité globale des gros vaisseaux. L'aorte et certains gros vaisseaux proximaux sont capables grâce à la force élastique de leurs parois de stocker environ 50% du VE du VG pour pouvoir le délivrer à la circulation périphérique en diastole, créant ainsi un flux sanguin périphérique continu (67, 68). La perte de l'élasticité aortique est observée chez les sujets jeunes avec une VA bicuspidie en raison des anomalies structurelles de la paroi aortique (69), mais aussi chez personnes âgées suite aux changements structurels artériosclérotiques dans les grosses artères responsables d'une diminution de la force de distension (70). La formule pour le calcul de la CAS :

$$CAS = \frac{VEi}{(PAS - PAD)}$$

La rigidité artérielle provoque une réduction de la CAS qui constitue la principale cause de l'augmentation de la PAS et de la PP et de la diminution de la PAD (68). La diminution de la CAS provoque une augmentation de la post charge du VG et du besoin en oxygène du myocarde avec une diminution du flux coronarien au cours de la diastole (71).

Une CAS est considérée comme diminuée lorsque sa valeur est inférieure à $0,6 \text{ ml/m}^{-2} \text{ mmHg}^{-1}$ (72). Une CAS réduite est un prédicteur indépendant de dysfonction diastolique et de mauvais pronostic (71).

La résistance vasculaire systémique (RVS) représente la force qui s'oppose à l'écoulement du sang au niveau du lit vasculaire, elle a une relation inverse avec le Qc. Elle dépend à la fois la viscosité sanguine η et du contenant artériel (essentiellement le rayon [r] des artérioles

pour une longueur donnée du circuit [L]), selon la formule dérivée de la loi de Poiseuille : $RVS = 8\eta L/\pi r$. En échocardiographie, la RVS peut être estimée par le rapport entre la pression artérielle moyenne et le Qc.

1.3.1 La prévalence de l'hypertension artérielle :

L'HTA est un problème de santé publique majeur. Sa prévalence globale est autour de 30 à 45% atteignant plus de 60% chez personnes âgées de plus 60 ans (70).

Au Canada, la prévalence globale de l'HTA est d'environ 22,6% (73) et au Québec, entre 2013-2014, la proportion de personnes hypertendues, âgées de 12 ans et plus était de 17,7% avec les valeurs les plus élevées dans le groupe des 85 ans et plus (figure 10).

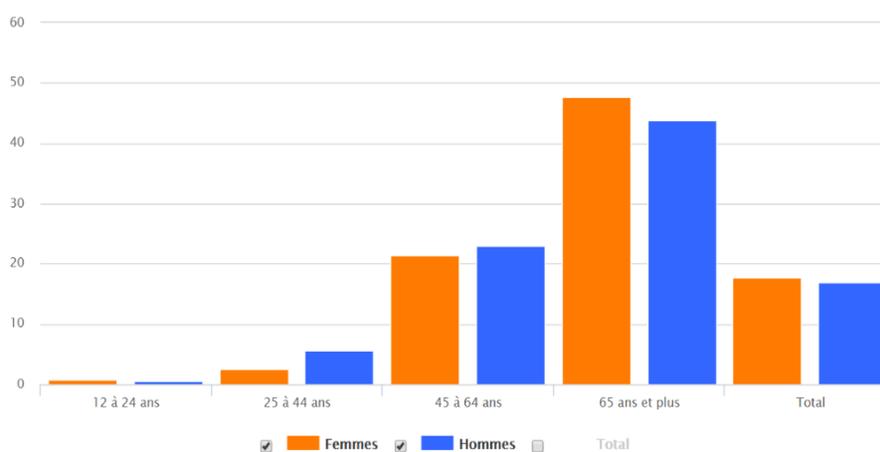


Figure 10 : Taux de prévalence de l'HTA/Proportion des personnes de 12 ans et plus ayant reçu un diagnostic d'HTA, selon le groupe d'âge et selon le sexe, Québec, 2013-2014

<https://www.msss.gouv.qc.ca/professionnels/statistiques-donnees-sante-bien-etre/statistiques-de-sante-et-de-bien-etre-selon-le-sexe-volet-national/taux-de-prevalence-de-l-hypertension/>

© Gouvernement du Québec, 2019

L'Organisation mondiale de la Santé estime que 54% des accidents vasculaires cérébraux et 47% des cardiopathies ischémiques sont la conséquence directe de l'HTA (70, 74). L'HTA cause 19% des cas décès (9,4 millions par année) et 7% des cas d'incapacité dans le monde et les dépenses en lien avec l'HTA ont été estimées à plus de 13 milliards de dollars en 2010 et ont progressivement atteint 20 milliards de dollars en 2020 (73).

1.3.2 Définition de l'hypertension artérielle :

Selon les recommandations des sociétés canadienne, américaine et européenne de cardiologie, l'HTA est définie par une élévation de la PAS et/ou de la PAD dont la valeur seuil varie en fonction de la technique de mesure (70, 74, 75).

Il est recommandé d'utiliser du matériel homologué et d'appliquer les techniques normalisées pour toutes les méthodes de mesure de la PA.

- Mesure de la PA en clinique (manuelle) (MPAC) : seuils de diagnostic est une PAS ≥ 140 mm Hg et/ ou PAD ≥ 90 mm Hg.
- MPAC oscillométrique en série (MPAC OS) : seuils de diagnostic est une PAS moyenne (PASm) ≥ 135 mm Hg et/ou PAD moyenne (PADm) ≥ 85 mm Hg.
- Monitoring ambulatoire de la PA (MAPA) : seuils de diagnostic PAS sur 24 h ≥ 130 mm Hg et/ou PAD sur 24 h ≥ 80 mm Hg ou PAS diurne moyenne ≥ 135 mm Hg et/ou PAD diurne moyenne ≥ 85 mm Hg.

Dans 80-90% des cas d'HTA, la cause de l'HTA est inconnue qu'on désigne comme HTA essentielle. Dans 5-10% des cas, il s'agit d'HTA secondaire à une pathologie rénale ou à une endocrinopathie ou à d'autres causes moins fréquentes (74).

1.3.3 Évaluation des paramètres vasculaires :

L'estimation des paramètres vasculaires devrait faire partie de l'algorithme d'évaluation des patients ayant une SA. Ces paramètres peuvent être mesurés à l'échocardiographie-Doppler.

1.3.3.1 Compliance artérielle systémique et la résistance vasculaire systémique :

Chez les patients souffrants de SA, la prévalence de la CAS basse est estimée à environ 40%. Cette CAS basse contribue à l'augmentation de la charge vasculaire et à la détérioration de la fonction systolique et diastolique du VG (71) (figure 11).

Le seuil de CAS inférieur à $0,6 \text{ ml/m}^{-2} \text{ mm Hg}^{-1}$ est proposé dans l'algorithme présenté par Pr. Pibarot & Dumesnil dans la prise en charge des patients avec SA (72).

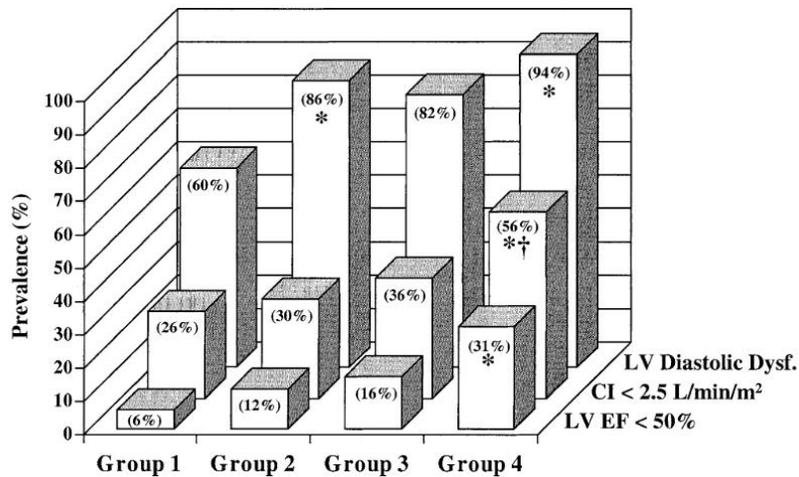


Figure 11: L'impact d'une CAS basse sur les fonctions systolique et diastolique du VG chez les patients ayant une sténose aortique modérée à sévère.

Groupe 1 : SA modérée avec CAS normale. Groupe 2 : SA modérée avec CAS basse.

Groupe 3 : SA sévère avec CAS normale. Groupe 4 : SA sévère avec CAS basse.

CI : index cardiaque, Dysf : dysfonction, LVEF : fraction d'éjection du VG. Tiré du : [71]

L'augmentation de la postcharge consécutive à la combinaison d'une SA grave et d'une CAS basse peut provoquer une diminution des gradients de pression transvalvulaires et une pseudo-normalisation de la pression artérielle chez 30% des patients SA (76), un élément important à considérer dans la prise en charge des patients hypertendus. À la CAS basse s'associe à une composante artérielle permanente qui est l'augmentation de la RVS. Ce paramètre permet aussi de démasquer une pression artérielle pseudo-normalisée dans des situations de dysfonction du VG avec une diminution concomitante du QC. Une valeur $> 2000 \text{ dyn}\cdot\text{s}/\text{cm}^5$ définit une RVS élevée (72).

1.4 Système rénine angiotensine :

1.4.1 Système rénine-angiotensine-aldostérone dans l'hypertension artérielle :

Le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRA) est un système hormonal qui joue un rôle très important dans le contrôle de la pression artérielle, du volume de fluide et de l'équilibre électrolytique. Depuis très longtemps, le SRA se limitait à la cascade de réaction classique qui prend son point de départ de l'angiotensinogène au niveau du foie jusqu'à aboutir à l'angiotensine II (Ang II) au niveau rein (figure 12).

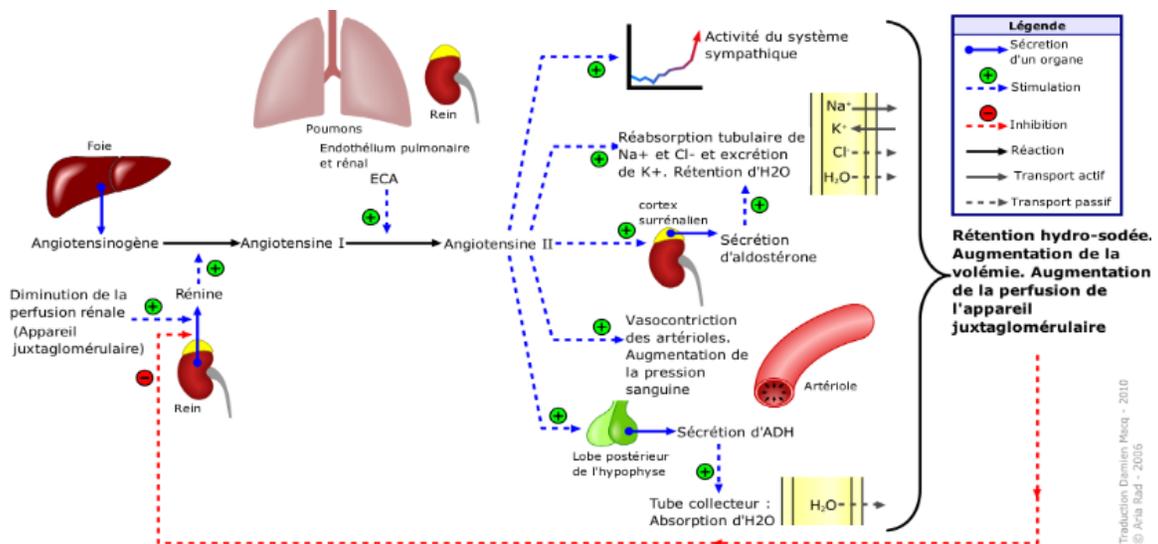


Figure 12 : Le système rénine-angiotensine-aldostérone.

L'Ang II a des fonctions différentes en fonction de son récepteur. Liée au récepteur AT1(AT1R), l'Ang II aura une action pro-inflammatoire et profibrotique impliquée dans l'HTA et les maladies cardiovasculaires. En revanche, lorsqu'elle est fixée au récepteur AT2 (AT2R), elle aura une fonction plus protectrice avec un effet anti-hypertrophique, vasodilatateur et antifibrotique. Au cours des dernières années, il a été identifié, au niveau tissulaire, de nouveaux peptides dérivés de l'angiotensinogène ainsi que d'autres récepteurs impliqués aussi bien dans la suppression que la promotion de l'HTA et des maladies cardiovasculaires (figure 13) (77, 78). Par conséquent, les principaux peptides du SRA impliqués dans le développement de l'HTA sont principalement l'Ang II après sa liaison avec AT1R en provoquant la vasoconstriction des parois artériolaires, en déclenchant la division sympathique du système nerveux autonome et en induisant la sécrétion des deux hormones : l'aldostérone et la vasopressine responsable d'une rétention hydrosodée et aussi les nouveaux peptides dérivés de l'angiotensinogène tels que l'angiotensine A (79), l'angiotensine (1-12) via son clivage en Ang II par la chymase (80) et en dernier l'angiotensine III (81). Ces peptides sont impliqués dans les processus d'inflammation, de vasoconstriction et d'HTA (figure 14).

1.4.2 Le SRA dans la sténose aortique :

Le SRA est impliqué aussi bien dans la phase de fibrose que dans la minéralisation et la calcification de la VA, et ceci a été démontré à travers plusieurs études. Tous d'abord, il est bien établi que l'Ang II favorise le stress oxydatif et l'inflammation (82, 83) qui sont des phénomènes préliminaires dans le développement de la SA. L'augmentation de l'Ang II est corrélée à l'augmentation de l'expression valvulaire du TNF α (Facteur de nécrose tumorale) et de (l'interleukine 6) IL-6 (49). Ang II augmentée favorise l'épaississement de la VA indépendamment de la PA chez les souris déficientes en apolipoprotéine E et induit une calcification vasculaire par activation du système RANKL (84, 85). En 2002, O'brien et al, ainsi que Helske et al. ont montré qu'en plus de la production systémique, il existe au niveau valvulaire, une surexpression des enzymes de synthèse de l'Ang II, tels que l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) dérivée des macrophages et la chymase, une protéase dérivée des mastocytes (86). La chymase possède une affinité 20 fois plus grande pour l'Ang I que l'ECA et son augmentation est corrélée à la sévérité de la SA (87).

À côté de la voie de production de l'angiotensine II par l'ECA et la chymase, il existe des voies annexes dépendantes d'autres enzymes qui peuvent intervenir dans la synthèse de cette hormone. L'action catalytique de la cathepsine G permet la conversion directe de l'angiotensinogène en Ang II et aussi la conversion non-ACE dépendante d'Ang I en Ang II. Cette enzyme, dérivée des mastocytes, a une puissante activité élastolytique et peut jouer un rôle dans le remodelage fibrotique angiotensine II dépendant du tissu valvulaire (56, 88, 89).

Il a été démontré aussi qu'il existe une surexpression et une suractivation du récepteur AT1R chez les patients avec SA comparé aux patients sains, ce qui suggère le rôle important du SRA (89). Ajouté à ces affirmations, il existe une expression et une action réduite à la fois de l'ECA type 2 et du Mas récepteurs dans les valves calcifiées par rapport aux valves de sujets témoins (26). Le déséquilibre entre les expressions ACE et ACE-2 peut jouer un rôle clé dans le processus fibrocalcique de la VA. Tous ces résultats témoignent du rôle important qu'a le SRA dans le développement de SA.

Par conséquent, le blocage de l'action de l'Ang II par l'administration d'olmesartan (médicament antagoniste aux récepteurs à l'Ang II (ARA)) aussi bien chez les lapins hypercholestérolémiques que chez les souris Apo E déficientes a empêché l'épaississement, la minéralisation et/ou la fibrose de la VA (55, 84). En effet, l'inhibition de l'action du SRA

a été associée à une inhibition de la calcification de la VA, au maintien de l'intégrité de l'endothélium et à l'inhibition de la transdifférenciation des fibroblastes valvulaires en myofibroblastes. Une étude rétrospective a rapporté que les ARA avaient une action antifibrotique et anti-inflammatoire significative et sélective que les inhibiteurs des IECA n'avaient pas (90) et l'étude clinique de Capoulade et al. ont confirmé ce résultat en démontrant que le ralentissement de la progression hémodynamique de la SA était plus prononcé chez les patients sous ARA comparativement à ceux sous IECA (91).

Cette différence d'action est probablement expliquée par le mécanisme d'action des molécules, les ARA bloquent les récepteurs AT1R et empêchent les effets de l'Ang II générés aussi bien par voie systémique (action IECA) que par les voies alternatives telles que l'action de la chymase ou cathepsine (92). En revanche, les IECA empêchent seulement la production de l'Ang II par voie systémique, donc aurait moins d'impact sur l'action de l'Ang II.

2. Chapitre 2. Prise en charge clinique de la sténose aortique

2.1 Présentation clinique :

La SA est une pathologie d'évolution progressive, longtemps asymptomatique. Ce n'est qu'au stade avancé, sévère que les patients commencent à développer des symptômes d'abord à l'effort ensuite au repos. Reconnaître les symptômes directement en lien avec la SA est primordial étant donné leur importance dans la prise de décision clinique (93).

Les médecins de famille et les cardiologues doivent être attentifs à la présence d'un murmure systolique au foyer aortique chez les personnes âgées souffrant de dyspnée d'effort, de douleurs thoraciques, de vertiges ou de syncope.

L'évaluation clinique est sujette à deux difficultés : Premièrement, les symptômes présentés par les patients sont non spécifiques et subjectifs. Deuxièmement, les patients âgés sont moins actifs, ce qui risque de sous-estimer la sévérité clinique de la SA (15) d'où l'intérêt d'un test de stress qui ajoute, dans certains cas, des preuves objectives permettant de redéfinir la classe de symptômes chez les patients supposément asymptomatiques (94).

2.2 Le retentissement cardiaque :

La VA calcifiée constitue un obstacle permanent à l'éjection du sang vers l'aorte et la circulation générale provoquant une augmentation de la pression systolique dans le VG et par conséquent l'installation d'un gradient de pression transvalvulaire. En réponse à la surcharge de pression, le VG va se remodeler et éventuellement s'hypertrophier (figure 15). Cette réponse adaptative est très hétérogène et comprend le remodelage concentrique, l'hypertrophie concentrique et l'hypertrophie excentrique. Ces différents aspects d'adaptations sont influencés par plusieurs facteurs tels que l'âge, le sexe, la présence ou non d'HTA, d'obésité, de syndrome métabolique et de diabète (13).

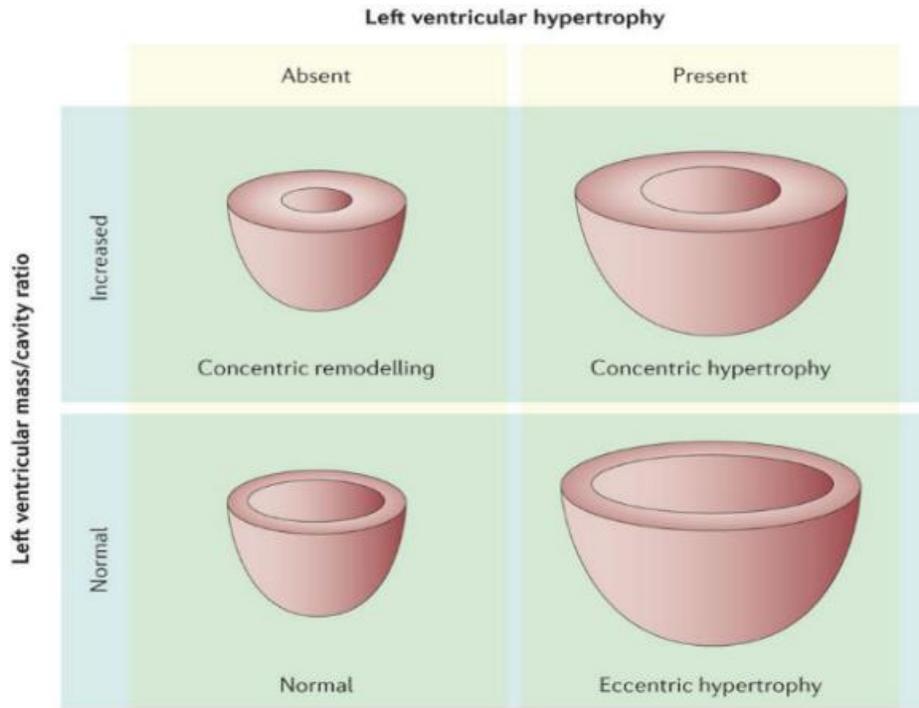


Figure 15 : Les différents aspects du remodelage du ventricule gauche

Tiré du [13]

La postcharge est souvent quantifiée en tant que contrainte systolique sur la paroi (σ), c'est la loi de Laplace :

$$\sigma = \frac{P \times r}{th}$$

σ = stress pariétal; P = pression intraventriculaire;

r = rayon interne du ventricule gauche; th = épaisseur du ventricule gauche.

D'après cette loi, à mesure que la pression augmente, le VG compense en augmentant l'épaisseur de ses parois permettant de maintenir la contrainte de paroi normale et la fraction d'éjection (FE) normale. En revanche ceci n'empêchera pas l'apparition d'une dysfonction ventriculaire gauche infraclinique. En effet, à mesure que la pathologie progresse, le retentissement sur la fonction cardiaque est plus prononcé avec plus du risque d'évènements cardiovasculaire, et de risque mortalité post opératoire (95, 96). En effet, la stratification proposée par Généreux et al, a démontré que l'étendue des dommages cardiaques extravalvulaires de la SA sévère symptomatique avant le remplacement valvulaire (RVA) avait un fort impact sur la survie à 1 an après RVA. La même stratification réalisée chez des

patients ayant une SA modérée à sévère asymptomatique a montré une augmentation progressive de la mortalité toutes causes confondues et de la mortalité cardiovasculaire pour chaque augmentation du stade d'atteinte cardiaque (97, 98).

2.3 L'évaluation de la sévérité :

2.3.1 L'échocardiographie Doppler :

L'échocardiographie-doppler est le principal outil de diagnostic de la SA (42, 99, 100). Elle confirme la présence de SA et évalue la sévérité grâce une évaluation anatomique et hémodynamique de la VA. L'échocardiographie évalue le retentissement sur la fonction cardiaque et détecte la présence d'autres affections valvulaires associées ou d'autres pathologies aortiques (100).

C'est une technique non invasive, peu coûteuse et reproductible. Pour avoir une interprétation optimale, différentes vues ou fenêtres d'acquisition doivent être interrogées (parasternale long-axe, parasternale court-axe, apicale, suprasternale/sus-sternale sous-xiphoïdienne/sous-costale, et parasternale droit) à l'aide du mode-M et du bidimensionnel pour évaluer les structures cardiaques ou encore avec le Doppler pour évaluer les vitesses du sang. Devant des cas difficiles, discordants ou encore si la qualité de l'image échographique est sous-optimale, l'échographie cardiaque pourrait être complétée par une échographie transoesophagienne, un cathétérisme cardiaque, ou une tomographie cardiaque (100).

2.3.1.1 : Anatomie de la valve aortique

L'anatomie de la valve est évaluée grâce à une analyse combinée de plusieurs images en vue parasternale court axe et longue axe en systole permettent d'identifier le nombre de cuspides (bicuspide, tricuspide), de décrire leurs mobilités, leurs épaisseurs (100) et en dernier le degré de la calcification des cuspides qui est considéré comme un puissant prédicteur indépendant du décès ou du remplacement de la VA (101) (figure 16).

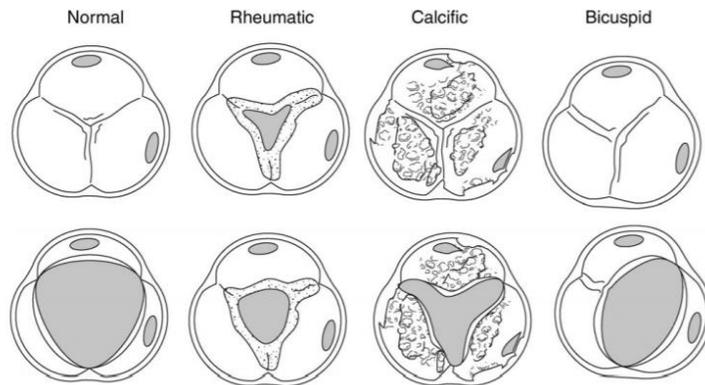


Figure 16 : La morphologie de la SA calcifiée, de la valve bicuspide et de la SA rhumatismale tiré du [99]

2.3.1.2 *Sévérité hémodynamique de la SA :*

Les paramètres les plus utilisés sont la vitesse maximale du jet transvalvulaire (V_{max}), le gradient de pression moyen transvalvulaire (ΔP_m) et l'aire valvulaire aortique (AVA). Le principe est simple, plus la SA s'aggrave, plus l'AVA rétrécie, entraînant une accélération de la V_{max} et une augmentation du ΔP_m .

2.3.1.2.1 La vitesse transvalvulaire maximale (V_{max}) :

La vitesse maximale du jet aortique (V_{max}) représente la vitesse maximale en mètres par seconde (m/s) à laquelle le sang est éjecté dans l'aorte. Mesurée dans l'aorte, à l'aide d'une sonde Doppler continue avec une évaluation précise sur plusieurs fenêtres acoustiques (i.e. apicale, parasternale droit, suprasternale et sous-costale) afin de déterminer la plus haute valeur de vitesse du jet aortique (100).

La V_{max} est une mesure simple et reproductible (figure 17). C'est le meilleur prédicteur indépendant d'événements indésirables chez les patients atteints de SA (15, 102). Néanmoins, elle présente deux limitations, la première est, le besoin d'un alignement parfaitement parallèle du faisceau d'ultrasons au flot aortique. Tout écart par rapport à un angle d'interception parallèle entraîne une sous-estimation de la V_{max} . La deuxième limitation est la dépendance de la mesure au débit sanguin, aux conditions de charge et aux statuts hémodynamiques du patient (100, 103).

2.3.1.2.2 Le gradient moyen de pression transvalvulaire :

Le gradient de pression transvalvulaire (ΔP_m) est le différentiel de pression entre le VG et l'aorte de part et d'autre de la VA, mesuré en mmHg. C'est une moyenne des gradients de pression instantanés sur toute la période d'éjection du sang (99, 100). Comme la V_{max} , le ΔP_m , dépend du débit sanguin et ainsi de toute situation perturbant le flux, tel que l'HTA, qui peut sous-estimer voir surestimer le ΔP_m et modifier la sévérité de la SA (104).

Le ΔP_{max} est calculé à partir de la V_{max} , basé sur l'équation de Bernoulli simplifiée avec le principe de conservation d'énergie qui permet de déduire de la courbe des vitesses, la courbe des gradients de pression transvalvulaire instantanés (ΔP), puis par transformation quadratique en (ΔP_m).

$$\Delta P_{max} = 4 (V_{max})^2$$

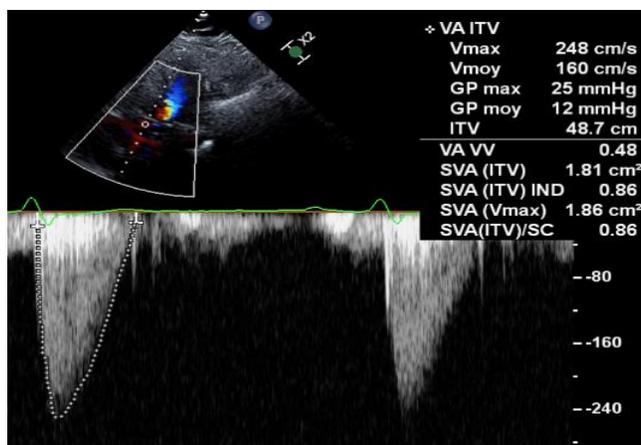


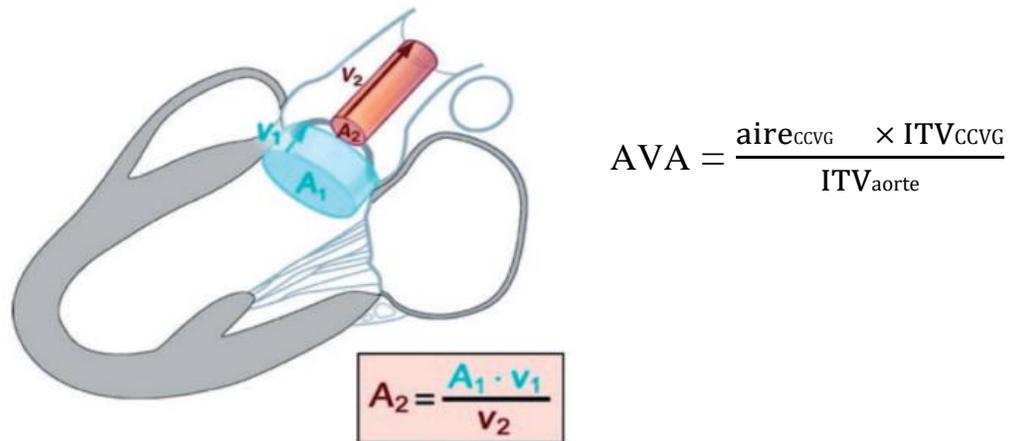
Figure 17 : Mesure de la vitesse transvalvulaire maximale, du gradient de pression transvalvulaire moyen sur une vue apicale

Source : image du laboratoire central de l'équipe Dr. Philippe Pibarot et Dre. Marie-Annick Clavel

2.3.1.2.3 L'aire valvulaire aortique :

L'aire valvulaire aortique (AVA) est l'aire effective du passage du sang à travers la VA mesurée en cm². L'AVA est calculée à l'aide de l'équation de continuité qui stipule que le volume qui passe dans la chambre de chasse (CCVG) est identique à celui qui passe dans l'orifice aortique calcifié (figure 18). C'est une mesure relativement indépendante du débit sanguin et donc pourrait être utilisée lorsque les débits sanguins sont très faibles ou très élevés

(102). Cependant le calcul de l'AVA avec l'équation de continuité requiert la mesure de plusieurs paramètres, ce qui le soumet à des erreurs de mesure. En effet, plus le nombre de mesures à acquérir est grand, plus le risque d'erreur augmente (figure 18, 19).



$$AVA = \frac{\text{aire}_{CCVG} \times ITV_{CCVG}}{ITV_{aorte}}$$

Figure 18 : Schéma représentant l'équation de continuité. Tiré de : [99]

Où ITV_{aorte} correspond à l'intégrale temps-vitesse dans l'aorte au niveau de l'orifice sténosé mesurée avec un Doppler continu au même instant que la mesure de la V_{max} . L' ITV_{CCVG} est l'intégrale temps vitesse dans la chambre de chasse du VG mesurée à l'aide d'une sonde Doppler pulsée et l' aire_{CCVG} : calcul de l'aire valvulaire de la chambre de chasse requiert la mesure du diamètre de la CCVG à l'insertion des feuillets valvulaires en milieu de systole qui permet de calculer l'aire de l'anneau aortique selon la formule :

$$\text{aire}_{CCVG} = \pi \times \left(\frac{\text{diamètre de la CCVG}}{2} \right)^2$$

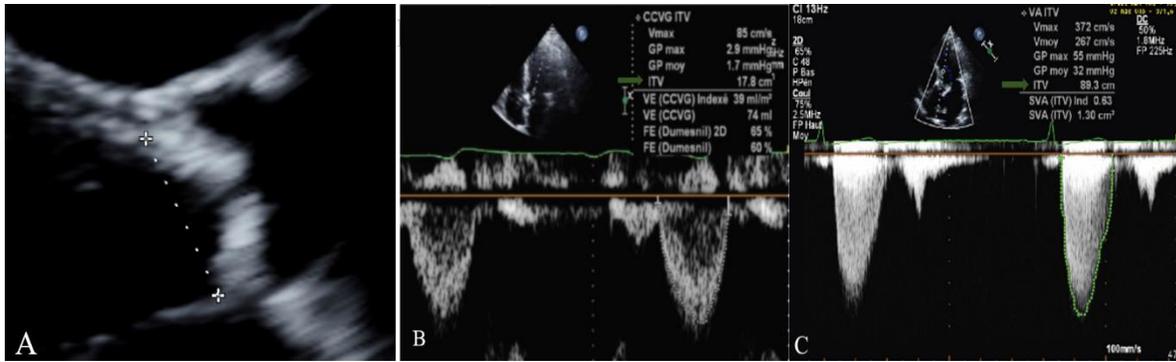


Figure 19 : Paramètres à intégrer dans l'équation de continuité pour la mesure de l'aire valvulaire aortique A : Le diamètre de la CCVG. B : la mesure de l'ITV de la CCVG. C : ITV de la VA
Source : image du laboratoire central de l'équipe Dr. Philippe Pibarot et Dre. Marie-Annick Clavel.

Dans cette équation, on utilise la mesure du diamètre de la CCVG et on suppose que la section de la CCVG est circulaire, alors que plusieurs études ont montré que la forme CCVG est plutôt elliptique. La mesure prise à l'échographie bidimensionnelle correspond au plus petit diamètre de la CCVG, par conséquent, le calcul de l'aire de la CCVG à partir du diamètre de la CCVG mesuré par échocardiographie peut conduire à une sous-estimation du VES réel, ce qui aboutirait à une AVA ($AVA_{\text{Écho}}$) calculée inférieure à l'AVA réelle estimée au cathétérisme cardiaque en utilisant la formule de Gorlin (72). Cependant, les mesures du VES et $AVA_{\text{Écho}}$ ont été validés dans des études comparant l' $AVA_{\text{Écho}}$ et l'AVA calculés par cathétérisme (105, 106). De plus, Clavel et al ont démontré que bien que l'AVA mesurée par tomodensitométrie (AVA_{CT}) soit plus grande que $AVA_{\text{Écho}}$, la corrélation entre AVA_{CT} -gradient n'est pas meilleure que la corrélation entre $AVA_{\text{Écho}}$ -gradient (107) et l' $AVA_{\text{Écho}}$ reste un meilleur prédicteur indépendant de la survie.

L'AVA calculée avec l'équation de continuité peut aussi sous-estimer la sévérité chez les patients de grande taille ou la surestimée chez les personnes de petite taille, d'où l'intérêt d'indexer les mesures de l'AVA à la surface corporelle (72).

2.3.1.3 Les grades de sévérité :

Sur la base des paramètres échocardiographiques, des seuils permettent de classer la SA en 3 grades de sévérité : léger, modéré et sévère (tableau 2) (99, 100).

Tableau 2 : Les grades de sévérité de la sténose aortique. Tiré du : [99]

	sclérose aortique	sténose légère	sténose modérée	sténose sévère
Vmax (m/s)	≤ 2,5m/s	2,6 - 2,9	3,0 - 4,0	≥ 4,0
ΔPm (mmHg)	-	< 20	20 - 40	≥ 40
AVA (cm²)	-	> 1,5	1,0 - 1,5	< 1,0
AVA indexé (cm²/m²)	-	> 0,85	0,60 - 0,85	< 0,6
Ratio vitesse	-	> 0,50	0,25 - 0,50	< 0,25

2.3.1.4 Évaluation de la charge globale du ventricule:

L'évaluation de la SA doit prendre en considération l'interrelation entre les différentes structures : la valve aortique calcifiée, le VG remodelé et l'aorte remaniée en particulier chez les patients présentant une HTA associée (72, 108, 109). Ainsi, en plus de l'évaluation de la CAS et de la RVS déjà citée dans la section 1.3, nous considérons un autre paramètre qui permet d'évaluer la charge hémodynamique globale du VG (vasculaire et valvulaire), c'est l'impédance valvulo-artérielle (Z_{va}) (71). Le Z_{va} fournit une estimation du coût en mm Hg pour chaque millilitre de sang indexé pour la taille du corps pompé par le VG. La formule de calcul de Z_{va} intègre de ce fait, la PAS, le gradient de pression transvalvulaire (ΔP_m) constituant ensemble la pression systolique du VG et le VES indexée à la surface corporelle (VE_i) :

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

Z_{va} est un puissant prédicteur indépendant du risque de mortalité et d'évènements cardiovasculaires. Une valeur $> 5 \text{ mm Hg} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{M}^{-2}$ est indépendamment associée au risque de dysfonction systolique du VG (76). Elle peut être proposée pour une évaluation de la fonction ventriculaire et du double fardeau imposé au VG en présence d'une HTA et/ou diminution de la CAS.

2.3.2 Tomodensitométrie cardiaque :

Elle permet l'évaluation de la calcification valvulaire aortique (CVA). Il s'agit d'une tomodensitométrie cardiaque (TDM) sans contraste synchronisée avec le rythme cardiaque du patient (en diastole). La TDM permet une évaluation de la densité, le volume et la masse des dépôts calciques macroscopiques dans la VA. C'est une évaluation reproductible et plus précise de la charge calcique que l'échocardiographie (110, 111). La CVA est mesurée selon la méthode Agatston (score de calcium) et exprimée en unités d'Agatston (AU) (110) (figure 20). Plusieurs études ont permis d'établir des seuils de la CVA pour définir une sténose sévère au CT (112). Notre équipe a démontré qu'il existe une différence de seuil en fonction du sexe. (113, 114) (tableau 3).

Tableau 3 : Seuils de calcification valvulaire aortique déterminant une SA sévère

	Masculin	Féminin
Calcification valvulaire aortique (CVA), UA	2065	1274
Densité de la calcification de la VA (CVAd), UA/cm ²	476	292

La quantification de la CVA par CT est en corrélation avec la sévérité hémodynamique de la SA avec une valeur pronostique allant au-delà des indices échocardiographiques de la sévérité de la SA (38, 112, 115, 116). Cette technique a l'avantage d'être indépendante des conditions de charge cardiaque et donc pourrait être proposée dans des situations de discordance dans l'évaluation échocardiographique (110, 112, 113, 117).

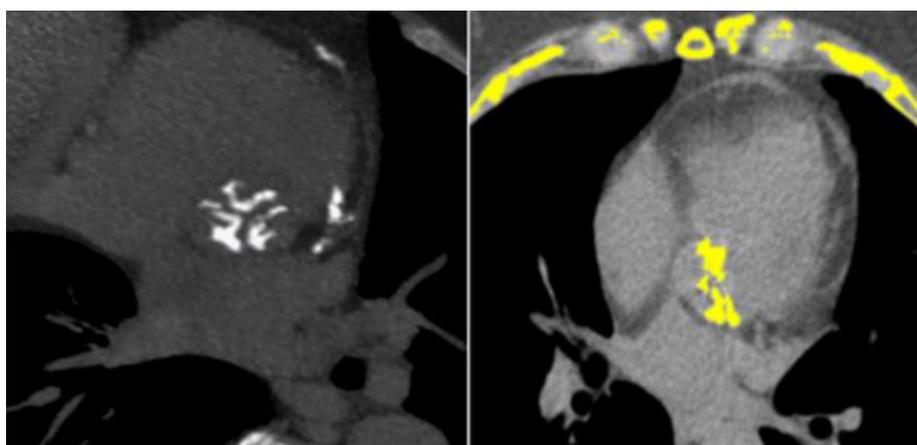


Figure 20 : Mesure de la calcification valvulaire aortique par tomodensitométrie

A : Image du cœur. B : régions de calcification déterminées selon la méthode d'Agatston en jaune.

Tiré du laboratoire d'imagerie de l'Équipe de recherche du Dr. Marie-Annick Clavel

2.4 Traitement de la sténose aortique :

2.4.1 Le traitement médical :

Il n'existe aucun traitement médical pour ralentir ou arrêter la progression de la SA (42, 118, 119). Il est recommandé de contrôler les facteurs de risque cardiovasculaires (comme l'HTA et le diabète) et de traiter les complications telles que la fibrillation auriculaire et les arythmies (41).

2.4.2 Le remplacement valvulaire:

Le seul traitement proposé pour améliorer la survie des patients est le remplacement valvulaire (42, 118). Selon les recommandations des guides de pratique clinique (AHA/ACC) et (ESC), il existe deux types de RVA : chirurgical et percutané transcathéter.

2.4.2.1 Remplacement valvulaire par voie chirurgicale (RVAC) :

Le RVAC est une chirurgie invasive à cœur ouvert qui consiste en une exérèse totale de la VA pathologique et le remplacement de celle-ci par une bioprothèse (BP) ou une prothèse mécanique (VM). La VM a une durée de vie supérieure à celle de la valve biologique cependant, elle nécessite un traitement anticoagulant à vie. Le RVAC est une indication de classe I pour les patients avec SA sévère symptomatique ou SA sévère asymptomatique avec dysfonction systolique (FE réduite). Dans les autres cas, l'équipe médicale évalue le risque chirurgical des patients pour décider du type d'intervention (42) (figure 21).

2.4.2.2 Remplacement valvulaire par voie transcathéter (RVAT) :

C'est une méthode moins invasive qui consiste en la mise en place d'une bioprothèse valvulaire aortique par voie transcathéter sans ablation de la valve native. Ils existent plusieurs voies pour le RVAT, l'approche la plus courante est la trans-fémorale.

Le RVAT est recommandé avec une indication de classe I pour les patients SA symptomatiques sévères qui ne sont pas candidats à une RVAC (inopérables) et avec une indication de classe IIa chez les patients SA à "haut risque" (120, 121). La survie à un an varie de 60 à 80% en fonction de la gravité des comorbidités (118). Malgré les effets secondaires de cette technique (les fuites paravalvulaires et les blocs de branches...), la RVAT a apporté une amélioration de la qualité de vie des patients (23, 118). En effet, le

RVAT a révolutionné la prise en charge thérapeutique des patients ayant une SAS symptomatique avec des résultats favorables de la technique chez les patients à risque élevé et intermédiaire et tous récemment aux patients à bas risque (122, 123). Les indications de la technique RVAT vont probablement s'élargir. Les dernières mises à jour des recommandations de l'ACC/AHA sur la prise en charge des valvulopathies en mars 2017 (124) permettent une extension des indications aux patients à risque chirurgical intermédiaire (classe IIa).

Devant l'élargissement des indications du RVAT, la durabilité de la valve bioprothétique percutanée a été étudiée. À court et à moyen terme, la durabilité est rassurante et comparable à celle des bioprothèses chirurgicales (125). Cependant, étant donné que c'est une nouvelle technique, toujours en cours d'amélioration et avec le faible recul de suivi des patients implantées ; les données sur la durabilité à long terme restent limitées. De plus, avec l'allongement de l'espérance de vie des patients, nous allons être de plus en plus confrontés à des dégénérescences des tissus biologiques prothétiques et la survenue d'une détérioration structurelle de la bioprothèse pouvant entraîner une dysfonction du substitut valvulaire.

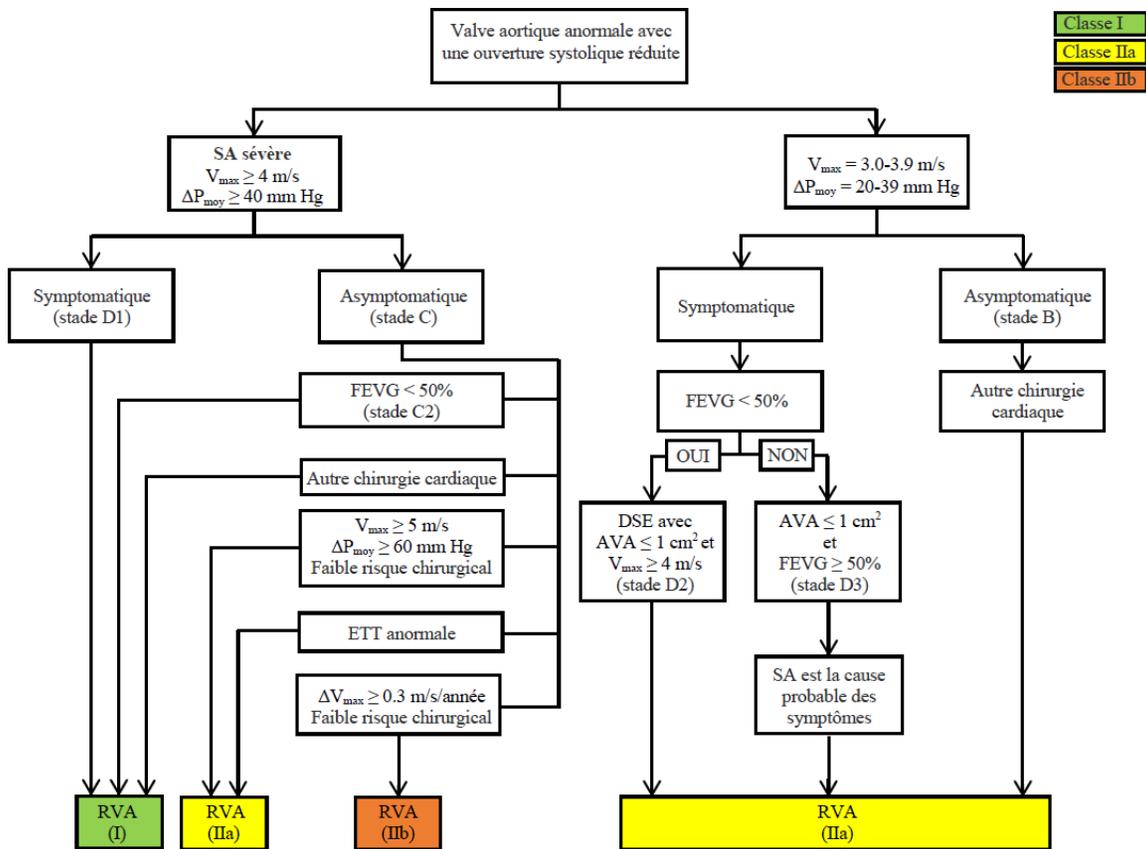


Figure 21 : Indications de remplacement valvulaire aortique chez les patients avec sténose aortique, selon les guides de pratique de l’American Heart Association/American College of Cardiology. SA = sténose aortique; V_{max} = vélocité transvalvulaire maximale; ΔP_{moy} = gradient de pression transvalvulaire moyen; FEVG = fraction d’éjection du ventricule gauche; ETT = échocardiographie transthoracique; DSE = échocardiographie de stress à la dobutamine; AVA = aire valvulaire aortique. Tiré et adapté de [42]

2.5 L’impact de l’hypertension artérielle sur la sténose aortique :

2.5.1 Prévalence de l’hypertension dans la SA :

La prévalence de l’HTA chez le sujet âgé est extrêmement élevée. Elle concerne près de la moitié des personnes de plus de 65 ans. Cette augmentation de la PA avec l’âge porte principalement sur la PAS. L’élévation de la PP est une comorbidité fréquemment associée à la SA et l’HTA systolique devrait être considérée comme un facteur de risque majeur de SA. Actuellement, la prévalence de l’HTA dans la SA varie entre 30% à 80% et ceci est dû

à la moyenne d'âge des populations ciblées dans les études cliniques (tableau 4), et le vieillissement attendu de la population va encore augmenter cette association.

Tableau 4 : La prévalence de l'HTA dans la sténose aortique présentée dans des études cliniques

Études	Âge	Prévalence	Population
Antonini-Canterin et al (126)	68 ± 9	32 %	SAS symptomatique
Étude PROGRESSA (127)	66 ± 13	74 %	SAS asymptomatique
Rodés-Cabau et al (128)	81 ± 8	74 %	SA sévère
Étude SEAS (129)	67 ± 10	51 %	SA asymptomatique
Briand et al (71)	72 ± 10	82 % groupe modérée	SA modérée et CAS réduite
Saeed S et al (130)	65 ± 12	73.6 %	SA légère à modérée
Tastel et al (40)	69 ± 10	84 %	SA légère à modérée

L'HTA est un facteur de risque indépendant dans le développement de la sclérose aortique, et de la SA (28, 131). Une étude de randomisation mendélienne publiée dans la revue *JAMA Cardiology*, Nazarzadeh et al. ont constaté que l'HTA était associée à un risque accru de cardiopathie valvulaire et que l'exposition à l'HTA augmente considérablement les risques de maladie valvulaire majeure (y compris SA). D'après les auteurs, chaque augmentation de 20 mm Hg de la PAS équivaut environ à une multiplication par trois de la probabilité de développer une SA (Odd ratio de 1,41, IC 95% (1,38 à 1,45) (33).

En effet, en dehors de son action neurohormonale (l'activation du SRA), l'HTA par son action mécanobiologique pourrait contribuer au développement de la calcification valvulaire. Plus précisément, l'HTA systolique provoque une augmentation du stress de cisaillement sur les CEV, de l'étirement et de la tension au niveau de la VA. Cette contrainte mécanique sur les feuillets valvulaires induit l'endommagement de l'endothélium valvulaire et l'activation de certaines voies de signalisation au niveau des CIV (132, 133). Ces résultats proviennent des études expérimentales qui ont démontré qu'à partir de 15% de contrainte mécanique, correspondant à des conditions d'HTA chez l'homme, il était possible d'induire chez l'animal, la calcification de valves porcines selon un processus dépendant de protéines d'ostéogénèse et, chez l'humain, la minéralisation de valves humaines (134, 135).

2.5.2 Impact de l'hypertension artérielle sur le devenir des patients avec SA :

La présence concomitante d'une HTA et d'une SA implique une augmentation plus prononcée de la post charge (double surcharge) du VG. Ce fardeau hémodynamique engendre un retentissement significatif sur la fonction cardiaque, responsable d'une prévalence plus élevée d'hypertrophie du VG, du remodelage du VG, de l'augmentation de la masse du VG, d'une diminution de la CAS et d'une Zva plus élevée (136). Ceci explique, le développement des symptômes à un stade relativement précoce de la maladie (126) et le pronostic défavorable des patients (71, 137). En effet, sur un suivi de 4,3 ans, les résultats de l'analyse post-hoc de l'étude SEAS a démontré que l'HTA était associée à deux fois plus de risque de mortalité et d'évènements cardiovasculaires ischémiques indépendamment des facteurs confondants (136, 138) (figure 22). La même conclusion est obtenue dans une étude rétrospective, où l'HTA était associée à deux fois plus de risque de mortalité toutes causes confondues et pratiquement quatre fois plus de risque de mortalité cardiovasculaire (91).

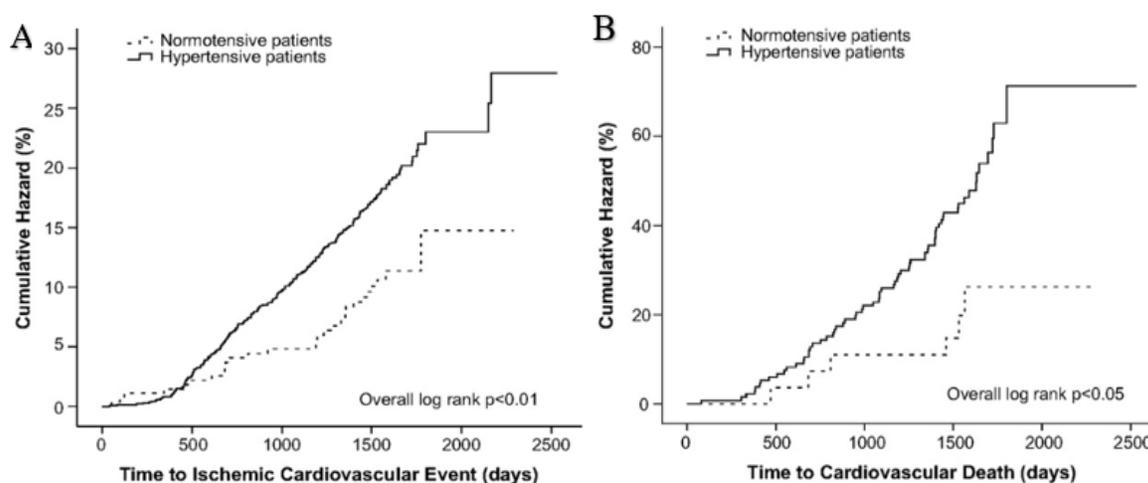


Figure 22: Courbes de Kaplan-Meyer pour les évènements cardiovasculaires ischémiques (CV) (A), la mortalité CV (B). Le groupe de patients ayant une SA et normotendus (ligne pointillée) et le groupe de patients SA et hypertendus (ligne continue).

Tiré de : [136]

De plus, l'exposition chronique à un niveau élevé de postcharge dû à l'HTA chronique peut conduire à une réduction de la réserve coronaire, et à une altération intrinsèque de la fonction contractile du myocarde ce qui engendre une diminution du Qc (71, 99, 139). Les

conséquences de cette réduction du Qc sont une réduction des gradients de pression transvalvulaires et une pseudo-normalisation de la pression sanguine périphérique avec une fraction d'éjection du VG conservée (76, 139). Sur le plan clinique, cette situation peut perturber la prise en charge clinique des patients dans la mesure où la SA et l'HTA peuvent sembler moins sévères alors qu'en réalité ces patients ont des pressions plus élevées et sont à un stade plus avancé de la SA. À cet égard, le calcul de la Zva peut être utile (71, 137) de même que la mesure de la calcification de la VA par tomodensitométrie.

Des études menées dans notre laboratoire ont démontré que l'HTA était associée à une progression hémodynamique et anatomique (la calcification valvulaire aortique) plus rapide de la SA (40, 91).

L'HTA réduirait l'effet bénéfique du RVA, c'est un facteur de risque indépendant d'insuffisance cardiaque postopératoire et toute PA non contrôlée peut augmenter la mortalité cardiovasculaire après RVAT (140-142). Les recommandations actuelles suggèrent de commencer le traitement de l'HTA avec de faibles doses et de titrer les doses progressivement pour un contrôle optimal (42). Aucune famille d'antihypertenseur n'est recommandée en première intention. Les bêtabloquants, avec la réduction des besoins en oxygène, la baisse de la PA et les effets cardioprotecteurs, sont proposés chez les patients avec des antécédents de coronaropathie (143) mais avec une certaine prudence chez les patients avec SA sévère, dû à leur effet inotrope négatif. Les résultats de l'analyse *pot hoc* de l'étude SEAS ainsi que d'autres études ont confirmé la sécurité d'utilisation des bêtabloquants dans la SA (144).

L'utilisation des inhibiteurs calciques, dans l'étude de Saeed et al, a été associée à une réduction de la survie chez les patients présentant une SA modérée ou sévère et asymptomatique (145). Les alpha-bloquants présentent un risque élevé d'évènements ischémiques cardiovasculaires (136). En revanche, l'utilisation des inhibiteurs du SRA (ISRA) a montré toute son efficacité et sa sécurité chez les patients hypertendus avec SA.

L'HTA a un rôle dans le développement, la progression hémodynamique (Vmax) et anatomique (calcification) de la SA, très probablement en lien avec l'activation du SRA. Ce qui explique l'efficacité des ISRA [les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et les antagonistes des récepteurs de l'AngII (ARA)].

Les ISRA, au-delà de leurs effets sur la PA, réduisent l'hypertrophie du VG, avec des effets favorables sur la fibrose myocardique, la fonction diastolique et les résultats cliniques (146, 147). Une étude observationnelle réalisée dans notre laboratoire a rapporté une différence d'efficacité des ISRA, ce sont plutôt les ARA qui sont indépendamment associés à un ralentissement de la progression de la SA et à une augmentation des taux de survie (91). Chez les patients opérés, aussi bien par voie chirurgicale (RVAC) ou trans cathéter (RVAT), les ISRA, sont associés une amélioration de la survie et à un risque plus faible d'évènements CV (148-151).

2.5.3 Impact de l'hypertension artérielle sur évaluation de la sévérité de la SA :

Les premiers paramètres utilisés pour évaluer la sévérité de la SA sont V_{max} et le ΔP_m . Ces paramètres hémodynamiques sont flux dépendant, ainsi, la présence concomitante d'une HTA avec la SA entraîne un changement du flux, ce qui pourrait affecter l'évaluation hémodynamique de la sévérité de la SA. En effet à travers plusieurs études expérimentales aussi bien chez les animaux que chez les humains, il a été démontré que tout changement de la PA pourrait entraîner une modification des paramètres hémodynamiques et par conséquent, une sous-estimation voir une sur estimation de la SA en fonction de la direction du flux (72). Parmi ces études, une approche basée sur un modèle de Windkessel de la circulation systémique a démontré que le ΔP_m diminue en présence de PA élevé (109). Ce résultat a été appuyé par une autre étude réalisée dans notre laboratoire (figure 23). Dans cette étude, on a induit chez des cochons une SA supra valvulaire par une compression de l'aorte à environ 2 cm en aval de l'anneau de la VA suivi d'une induction d'une HTA aiguë, soit par un bandage de l'aorte ou par administration intraveineuse de phényléphrine. Dans ce cas, l'HTA a été associée à une diminution du ΔP_{max} et moyenne mesurées par cathétérisme cardiaque et l'échographie-doppler et à une augmentation de l'AVA entraînant une sous-estimation de la sévérité de la SA (152).

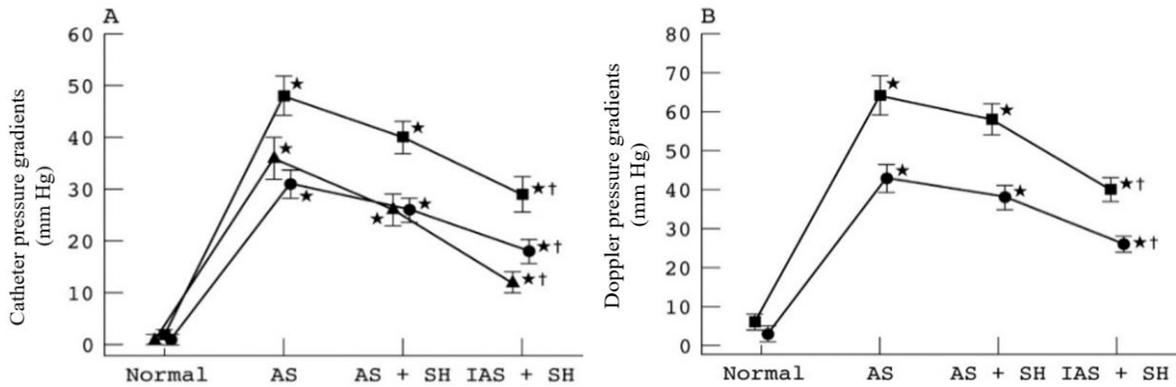


Figure 23 : Changements dans les gradients de pression (A) du Cathéter et (B) Doppler (maximum [■]; moyenne [●]; pic à pic [▲]) chez tous les animaux des groupes A et B (n = 24) pendant l'induction de la AS et HTA systémique (SH) (légère : AS + SH I; sévère : AS + SH II)

Tiré de : [152]

D'un autre côté, Little et al avec les résultats d'une étude clinique, ont démontré que le changement aigu de la PA induit un changement concomitant du flux transvalvulaire et une variation de la sévérité de la SA (153). Cette étude a démontré au contraire une diminution de l'AVA sans changement significatif du ΔP_m .

À travers ces données, on constate qu'il existe une discordance dans les résultats expérimentaux, du fait probablement que la PA élevée n'a pas d'effet direct sur les paramètres vasculaires. En effet, Mascherbauer et al ont démontré grâce à un modèle de circulation *in vitro* que les ΔP_m et AVA n'ont pas changé lorsque la pression systémique isolée a été augmentée (154). La SA est associée dans 40 % des cas à une CAS basse et une augmentation de la RVS. Notre équipe a démontré que la ΔP_m et la V_{max} mesurées par échocardiographie-Doppler ont diminué de façon marquée avec l'HTA indépendamment du flux ainsi qu'une CAS basse en dehors de l'HTA pourrait être responsable d'un changement des paramètres d'évaluation SA (155) (figure 24).

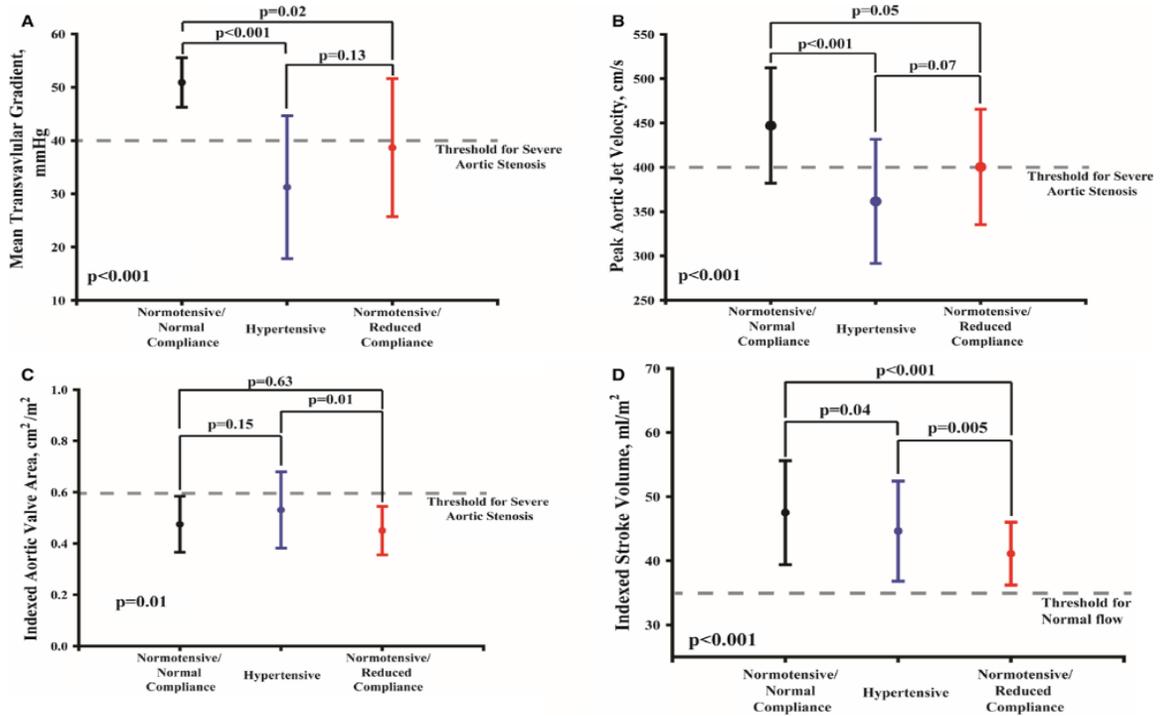


Figure 24 : Impact de l'HTA et de la CAS réduite sur l'hémodynamique valvulaire et le débit cardiaque chez les patients présentant une SA sévère.

Les graphiques montrent l'écart type moyen du gradient transvalvulaire moyen (A), de la vitesse maximale du jet aortique (B), de l'aire de la valve aortique indexée (C) et de l'indice de volume systolique (D). Une SA sévère documentée par une densité de calcification de la valve aortique ≥ 292 unités Agatston/cm² chez la femme et ≥ 476 unités Agatston/cm² chez l'homme (14)

Tiré de : [155]

À travers tous ces résultats, il est recommandé, dans les guides de pratique, de réévaluer la sévérité de la SA après normalisation des chiffres tensionnels (42, 99, 118). Par contre, jusqu'à l'heure actuelle aucune étude n'a évalué l'impact de la normalisation des chiffres tensionnels sur l'évaluation hémodynamique de la SA.

3. Chapitre 3 : Hypothèses et objectifs

La SA calcifiante est la maladie cardiovasculaire la plus commune dans les pays développés. L'HTA touche entre 30 et 80% des patients atteints d'une sténose aortique. L'interaction entre l'HTA et la SA entraîne une sous-estimation du degré de sévérité des deux maladies et les recommandations des sociétés savantes préconisent de réévaluer la sévérité de la SA après normalisation de la PA.

Objectif principal : étudier l'impact du traitement de l'HTA sur l'évaluation hémodynamique de la sévérité de la SA à l'échocardiographie-Doppler.

Hypothèse principale : la prise en charge isolée de la PA n'aurait probablement pas un impact significatif sur l'évaluation hémodynamique de la sévérité de la SA

Objectif secondaire : valider les changements précoces de la compliance artérielle systémique (CAS) sous traitement antihypertenseur et étudier son impact sur l'évaluation hémodynamique de la sévérité de la SA

Hypothèse secondaire : l'amélioration de la CAS aura probablement un impact sur l'évaluation hémodynamique de la sévérité de la SA.

4. Chapitre 4: Article inséré

Impact of systemic arterial hypertension treatment on hemodynamic assessment of aortic stenosis

Saliha Addour, Marine Clisson, Macarena Yamila Lopez Gonzales, Véronic Tremblay,
Jonathan Beaudoin, Marie-Annick Clavel

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

Address for Correspondence: Marie-Annick Clavel, Institut Universitaire de Cardiologie
et de Pneumologie de Quebec (Quebec Heart and Lung Institute), 2725 Chemin Sainte-Foy,
A-2047 Quebec (Quebec), Canada G1V-4G5.

E-mail: marie-annick.clavel@criucpq.ulaval.ca

4.1 Résumé

Objectif : Évaluer l'impact du traitement de l'hypertension artérielle sur l'évaluation hémodynamique de la SA.

Méthodes : Vingt patients hypertendus atteints de SA légère à modérée ont été traités avec du losartan pendant un mois. Une évaluation échocardiographique et tensionnelle a été réalisée avant et après le traitement.

Résultats : L'âge moyen était de 75 [68-82] ans, la pression artérielle systolique (PAS) de 140 [135-154] mmHg, la médiane du gradient de pression transvalvulaire moyen (GM) de 16,9 [13,5-20,8] mmHg, la vélocité maximale du jet aortique (Vmax) de 2,75 [2,41-2,99] m/s et l'aire valvulaire aortique de 1,26 [1,07-1,61] cm². Après un mois de traitement, la PAS de la cohorte a diminué (-13,5mmHg [-26.2 – 4.2]; p=0,002) et s'est normalisée chez 65 % sans modification de la Vmax (-0,06 m/s; p= 0,9) et du GM (-0,1; p= 0,7). Ces différences ne sont pas significatives dans le groupe qui n'a pas normalisé sa PAS.

Conclusion : Dans notre cohorte, la normalisation de la PA n'a pas eu d'impact majeur sur les paramètres hémodynamiques de la SA. La réévaluation de la SA après la normalisation de la PA, proposé dans les guides de pratique, peut ne pas être pertinente. Dans des situations de discordance échocardiographique, d'autres moyens doivent être considéré comme la tomodensitométrie cardiaque pour évaluer la gravité de la SA.

4.2 Abstract

Background: Aortic stenosis (AS) is associated with high blood pressure (BP) in 30 to 80% of patients. The severity of AS could be underestimated in the presence of arterial hypertension (HTN) and current guideline recommend reassessment of AS after normalizing BP.

Objective: To evaluate the impact of HTN treatment on the hemodynamic evaluation of AS by echocardiography.

Methods. We recruited 20 hypertensive patients with mild to moderate AS and they were treated with Angiotensin II receptor blockers for one month. Doppler-echocardiographic and BP evaluation was performed before and after treatment. The cohort was divided in two groups according to their response to treatment at one month.

Results. In our cohort, mean age was 75[68-82] years, mean systolic BP was 140[135-154] mmHg, mean gradient (MG) 16.9[13.5-20.8]mmHg, mean peak aortic velocity (V_{peak}) 2.75[2.41-2.99]m/s, and mean aortic valvular area (AVA) 1.26[1.07-1.61] cm². After one month of treatment, SBP decreased (-13.5mmHg [-26.2 – 4.2], $P=0.006$) and 65% patients normalized their SBP. However, BP normalization was not associated with a significant change in AS evaluation: change in V_{peak} (-0.09m/s, $P =0.9$), MG (-0.1 mmHg, $P =0.7$), and AVA (-0.06 cm², $P =0.9$). Results were equivalent in patients who did not normalize their SBP (all $p > 0.05$). There was no association between the change in SBP and MG, V_{peak} or AVA.

Conclusion: Normalization of BP had not major impact on AS evaluation. Thus, reassessment of AS after BP normalization, as proposed in the guidelines, may not be relevant, and that other parameter to assess AS severity should be chosen such as computed tomography.

Keywords: aortic stenosis; hypertension systolic; Doppler echocardiography

4.3 Introduction:

Calcific aortic stenosis (AS) is the most common cardiovascular disease in high-income countries after coronary heart disease and arterial hypertension. Incidence of AS increases with age to reach 2 to 5% in patients over 65 years (14, 18). AS is a degenerative fibro-calcic disease, that share many risk factors with atherosclerosis. Among these risk factors, arterial hypertension is present in 30 to 80% of patients with AS (19, 40, 136). Indeed, arterial hypertension is often undertreated in patients with AS because of i) previous belief of harmful effects of anti-hypertensive therapy in AS and ii) frequent pseudo-normalization of blood pressure in the AS population due to low flow state. Furthermore, ACC/AHA 2017 guidelines recommend in patients with discordant grading and particularly those with hypertension and paradoxical LFLG to try to normalize blood pressure and to re-assess the severity of AS. Interestingly, arterial hypertension is involved in the development and the progression of AS (14, 156).

The assessment of AS severity is performed primarily by hemodynamic parameters measured on Doppler-echocardiography (100, 157). In addition to be flow dependent, all Doppler-echocardiographic parameters may be modified with arterial hypertension (158). Thus, in the presence of elevated systolic blood pressure (SBP), it is often recommended to confirm echocardiographic finding after SBP control (42, 158). In fact, ACC/AHA 2017 recommends in patients with discordant grading and especially those with paradoxical low flow low gradient to try to normalize blood pressure in those who are hypertensive and to re-assess the severity of AS. However, no study evaluated the impact of normalizing SBP on Doppler-echocardiographic assessment of AS. We thus aimed to report the changes in peak aortic jet velocity (V_{peak}), mean transvalvular gradient (MG), aortic valve area (AVA) and Doppler velocity index (DVI) before and 1 month after anti-hypertensive treatment in patients with mild to moderate AS and systemic arterial hypertension with the hypothesis that a normalization of the blood pressure probably would not have a significant impact on the hemodynamic assessment of the severity of AS.

4.4 Methods:

4.4.1 Population:

We included 20 patients from the “impact of **HY**pertension Treatment in the **Aortic Stenosis** (HYTAS) study. Briefly, the patients underwent a Doppler echocardiography and cardiac computed tomography (MCDT) at baseline, then Doppler-echocardiography was repeated at 1 month.

Patients were included if they were 21 and 85 years old with mild to moderate AS (peak aortic jet velocity > 2.0 m/s and < 4 m/s) and arterial hypertension that was confirmed with a 24-hour ambulatory arterial blood pressure monitoring (ABPM).

Patients were excluded if they presented the following criteria: moderate to severe aortic regurgitation or mitral valve disease (more than mild mitral stenosis or regurgitation), previous or current use of anti-renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) medication, left ventricular ejection fraction (LVEF) $< 50\%$, renal (glomerular filtration rate < 60 ml/min/1,73m²) or liver failure, severe angina, NYHA functional class III-IV or recent myocardial infarction, recent diagnosed or uncontrolled diabetes, pregnancy or breastfeeding.

The study was approved by the Ethics Committee of the Quebec Heart and Lung Institute, and patients were signed informed consent at the time of inclusion in the study.

4.4.2 Blood pressure monitoring:

At baseline visit, AMBP (Mobil-O-Graph, Numed healthcare, Canada) was performed. Arterial hypertension was confirmed by mean daytime SBP ≥ 185 mm Hg or DBP ≥ 85 mm Hg or mean 24-hour SBP ≥ 130 mm Hg or DBP ≥ 80 mm Hg.

Then, patients received a starting dose of 50 mg Losartan for 1 month because the maximum antihypertensive effect is reached 3 to 6 weeks after the start of treatment. Patients had to monitor their blood pressure at home to detect any hypotension. A phone call was performed at 15 days and AMBP was repeated at 1 month.

According to blood pressure response, patients were divided in two groups: the one that had normalized their arterial blood pressure [NBP; n = 13 (65%) patients] and the ones that did not [HBP; n = 7 (35%) patients].

4.4.3 Doppler echocardiography:

All Doppler echocardiographic examinations were performed and analyzed in the same laboratory by the same team of sonographers and cardiologists and with the same Doppler ultrasound machine (EpiQ 33 philips, Canada).

Aortic valve evaluation: V_{peak} was determined in the window where the highest velocity could be recorded using continuous-wave Doppler aligned as parallel as possible with flow across the valve. MG was obtained with the modified Bernoulli equation and AVA calculated by the standard continuity equation and indexed to the BSA (99, 100). LV ejection fraction was measured with the biplane Simpson method. Stroke volume (SV) was measured by multiplying the LV outflow tract area by the flow velocity–time integral. SV was indexed to the body surface area. SBP and DBP were measured with the use of an arm-cuff sphygmomanometer concomitantly to SV measurement.

Brachial pulse pressure (PP) was calculated as the difference between SBP and DBP. The ratio of SV_i to PP (SV_i/PP) was used as an indirect measure of total systemic arterial compliance (SAC).

4.4.4 Blood samples:

Blood samples were performed at baseline and 1-month to ensure there were no contraindications or side effects to treatment (hepatic, renal, and electrolytes evaluation) and to measure the N-terminal fraction of the brain natriuretic peptide (NTproBNP) as well as high-sensitive troponin T (hsTnT). Blood samples of NT-proBNP measurements were drawn at rest. BNP assay was performed with commercially available electrochemiluminescence immunoassay, Modular E170 (Roche Diagnostics), and hsTnT electrochemiluminescence immunoassay was performed on a Modular Analytics E170 (Roche Diagnostics).

4.4.5 Statistical analysis:

Continuous data were expressed as median [percentiles 25–75] and compared between baseline and 1-month visits with the nonparametric Wilcoxon signed Rank test. Categorical data were expressed as percentages. The comparison between groups were performed with the Wilcoxon Rank test or the Fisher exact test as appropriate. Correlations were performed with the Pearson's correlation. Comparison of the evolution after one month according to the normalization of SBP was performed by 2-way ANOVA on the ranks for repeated

measurements. $P < 0.05$ was statistically significant. All statistical analyses were performed using IBM SPSS Statistics version 25.0.

4.5 Results:

4.5.1 Population characteristics:

Table 5 shows the baseline characteristics of the study population. Median age was 75 [68-82] years, median SBP 140 [135-154] mmHg and DBP 79 [73-84] mmHg. Concomitant diseases were diabetes (15%), coronary artery disease (30%), and dyslipidemia (85%). Regarding echocardiographic data (table 6), median Vpeak was 275 [241-299]cm/s, median MG 16.9 [13.5-20.8] mm Hg, median AVA 1.26 [1.07-1.61] cm², median SVi 45.1 [40.0-50.1] ml, and LVEF 62 [59-65]% .

After one month of treatment, SBP decreased -13.5 [-26.2 – 4.2] mm Hg; $P = 0.006$) and 13 (65%) patients normalized (< 140 mm Hg) their SBP at echocardiography [Table 6; Figure 25 (A-B)]. Compared to patients with normalized SBP at 1 month, the patients who did not normalize were older (69 [65-76] vs 83 [73-87] years old; $P = 0.01$) with more history of coronary disease ($P = 0.05$) and β -blockers treatment ($P = 0.05$) (Table 5).

Tableau 5: Baseline characteristics of the Study Population

	Whole Cohort	Patients with normalized BP	Patients without normalized BP	p-value
Age, years	75 [68 - 82]	69 [65 - 76]	83 [73 - 87]	0.01*
Male sex, % (n)	50 (10)	54 (7)	43 (3)	0.63
Body mass index, kg/m ²	28 [26 - 31]	27 [26 - 31]	28 [26 - 31]	0.93
Body surface area, m ²	1.8 [1.6 - 2.0]	1.6 [1.9 - 2.0]	1.8 [1.6 - 2.0]	0.21
Heart Rate, bpm	68 [57 - 73]	68 [57 - 73]	68 [57 - 73]	0.20
Diabetes, % (n)	15 (3)	15 (2)	14 (1)	0.94
Coronary artery disease, % (n)	30 (6)	15 (2)	57 (4)	0.05
Atrial fibrillation, % (n)	25 (5)	31 (4)	14 (1)	0.61
Smoking, % (n)	45 (9)	45 (7)	28 (2)	0.37
Dyslipidemia, % (n)	85 (17)	84 (11)	85 (6)	0.73
Symptoms, % (n)				
NYHA I, % (n)	50 (10)	46 (6)	57 (4)	0.71
Angina, % (n)	30 (6)	31 (4)	28 (2)	0.66
Pre-syncope/syncope, % (n)	20 (4)	23 (3)	28 (2)	0.78
Medication, % (n)				
β-blockers, % (n)	30 (6)	15 (2)	57 (4)	0.05
Nitrate, % (n)	25 (5)	23 (3)	28 (2)	0.78
Diuretic, % (n)	15 (3)	15 (2)	14 (1)	0.73
Statin, % (n)	17 (85)	84 (11)	85 (6)	0.71
Systemic arterial pressure data				
Systolic blood pressure at echography, mmHg	140 [135-154]	140 [134-149]	140 [136-157]	0.60
Diastolic blood pressure at echography, mmHg	79 [73 - 84]	81 [75 - 85]	73 [72 - 83]	0.18
24 h Systolic blood pressure, mmHg	126 [124-139]	127 [124-139]	126 [118-137]	0.64
24 h Diastolic blood pressure, mmHg	79 [73 - 83]	73 [67 - 84]	68 [63 - 71]	0.16
Pulse pressure, mmHg	66 [53 - 74]	64 [48 - 74]	69 [66 - 91]	0.20
Systemic arterial compliance, mL/m ² /mmHg, %	0.6 [0.5 - 0.8]	0.7 [0.6 - 0.9]	0.6 [0.5 - 0.7]	0.36

Values are n (%), or median (interquartile range). * significant difference between 2 times (Baseline, 1 month)

4.5.2 Evaluation of aortic stenosis after 1 month of treatment

In the whole cohort, there was a minimal and not significant decrease in Vpeak (-1.8 [-20.2;+16.5] cm/s; $P = 0.73$), MG (-0.3 [-1.3;+2.0] mmHg; $P = 0.93$), AVA (-0.04 [-0.13; +0.09] cm²; $P = 0.97$) and SVi (-0.4 [-2.4 - +2.9] ml/m²; $P = 0.53$) (table 6).

There was no significant difference in changes in echocardiographic parameters between patients who did and did not normalize their blood pressure at echocardiography (all $p > 0.05$) (Table 7, Figure 26). Moreover, there was no correlation between decrease in SBP and changes in AVA MG, Vpeak, and Svi in all population ($P > 0.1$) (Figure 27). Interestingly, changes in stroke volume indexed ($r = 0.40$; $P = 0.08$), and thus changes in AVA ($r = 0.43$; $P = 0.05$) were associated with changes in arterial compliance, despite the correlation between changes in blood pressure and arterial compliance ($r = -0.71$, $P < 0.0001$) (Figure 28).

4.5.3 Blood biomarkers changes event after 1 months of treatment

After one month of treatment, there were no adverse events, no increase in symptoms and no hypotension. There was a slight increase T-troponin (from 7.5 [6.0-11.5] to 9.0 [6.0-11.8] ng/L, $P = 0.03$; Table 4) in whole cohort. NT-proBNP, hepatic and renal biomarkers remained unchanged (all $P > 0.19$) in the whole cohort (Table 6).

Tableau 6: Baseline and 1-month Blood pressure and Doppler-echocardiography data in the whole cohort

	Baseline	1 month	P value
Blood pressure measurements			
Systolic blood pressure at echography, mmHg	135 [140 - 154]	121 [130 - 141]	0.006
Diastolic blood pressure at echography, mmHg	73 [79 - 83]	70 [72 - 79]	0.02
24h Systolic blood pressure, mmHg	124 [126 - 139]	114 [124 - 128]	0.001
24h Diastolic blood pressure, mmHg	67 [70 - 79]	63 [68 - 71]	< 0.0001
Doppler-echocardiographic data			
Peak aortic jet velocity, cm/s	275 [241 - 299]	276 [245 - 297]	0.73
Mean transvalvular gradient, mmHg	16.9 [13.5 - 20.8]	16.8 [13.0 - 19.0]	0.93
Aortic valve area (AVA), cm ²	1.26 [1.07 - 1.61]	1.30 [1.00 - 1.53]	0.97
Indexed aortic valve area, cm ² /m ²	0.66 [0.61 - 0.72]	0.68 [0.57 - 0.81]	1.00
Stroke volume index (SVi), ml/m ²	45 [40 - 50]	45 [39 - 51]	0.59
LV ejection fraction, %	62 [59 - 65]	63 [60 - 68]	0.60
Relative wall thickness ratio	0.33 [0.30 - 0.39]	0.35 [0.31 - 0.40]	0.90
LV mass index, g/m ²	90.7 [78.3-107.1]	91.0 [75.4-106.2]	0.54
Flow rate (ml/s)	254 [210 - 308]	241 [200 - 288]	0.18
Blood sample analyses			
T-troponin (ng/dl)	7.5 [7.0 - 11.5]	9.0 [6.0 - 11.7]	0.02
NT proBNP (ng/dl)	113 [55 - 321]	129 [52 - 437]	0.69
Aspartate-aminotransferase (U/L)	24 [18 - 30]	20 [26 - 32]	0.31
Alanine-aminotransferase (U/L)	23 [18 - 28]	24 [19 - 27]	0.66
Phosphatase alkaline, (U/L)	80 [58 - 85]	70 [57 - 81]	0.51
Sodium(mmol/l)	140 [138 - 142]	141 [139 - 143]	0.70
Potassium (mmol/l)	4.1 [3.9 - 4.2]	4.1 [3.8 - 4.3]	0.40
Chloride (mmol/l)	104 [103 - 106]	104 [102 - 107]	0.73
Creatinine(mg/dl)	72 [60 - 92]	71 [64 - 91]	0.19

Values are median [25th percentile–75th percentile]. LV (left ventricle)

Tableau 7: Blood pressure, echocardiographic data and blood sample analyses at baseline and 1 month according to the normalization of SBP at echocardiography

	Patients with SBP < 140 mmHg at 1 month n = 13			Patients with SBP ≥ 140 mmHg at 1 month n = 7		
	Baseline	1 month	P-value	Baseline	1 month	P value
Blood Pressure Data						
Systolic blood pressure, mmHg	140 [135-149]	129 [117-130]	0.003	140 [136-157]	141 [144-153]	0.79
Diastolic blood pressure, mmHg	81 [75-85]	72 [69-78]	0.01	73 [72-83]	73 [67-82]	0.71
Pulse pressure, mmHg	64 [48-74]	50 [47-57]	0.04	69 [66-91]	71 [67-81]	1.00
Echocardiographic Data						
Peak aortic jet velocity, cm/s	267 [247-312]	274 [244-285]	0.29	283 [212-289]	284 [212-304]	0.34
Mean transvalvular gradient, mmHg	16 [14-21]	17 [13-18]	0.55	17 [11-21]	19 [10-22]	0.55
Aortic valve area (AVA), cm ²	1.31 [1.07-1.64]	1.34 [1.00-1.65]	0.53	1.22 [0.96-1.58]	1.28 [0.98-1.42]	1.00
Indexed aortic valve area, cm ² /m ²	0.67 [0.62-0.83]	0.70 [0.54-0.83]	0.46	0.71 [0.65-0.89]	0.70 [0.57-0.82]	1.00
Systemic arterial compliance, (SAC) mL/m ² /mmHg, %	0.67 [0.51-0.96]	0.83 [0.73-1.02]	0.13	0.60 [0.50-0.72]	0.56 [0.54-0.72]	0.86
Stroke volume index (SVi), ml/m ²	48 [40 -50]	45 [39-50]	0.75	43 [40-52]	45 [40-51]	1.00
Flow rate (ml/s)	300 [231-320]	266 [200-301]	0.13	222 [208-251]	232 [200-247]	0.86

Data are mean median [25th-75th]. * Significant difference between Baseline and 1 month of treatment in the group that normalized PA after 1 month (SBP < 140 mmHg) of treatment and those who didn't normalize arterial pressure SBP ≥ 140 mmHg

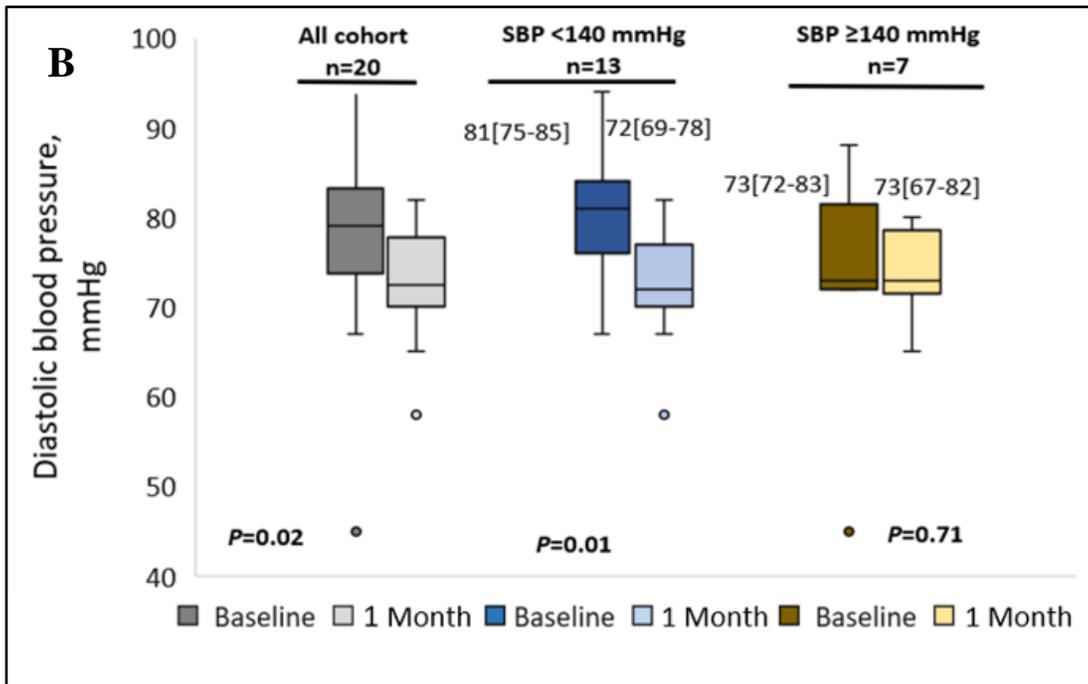
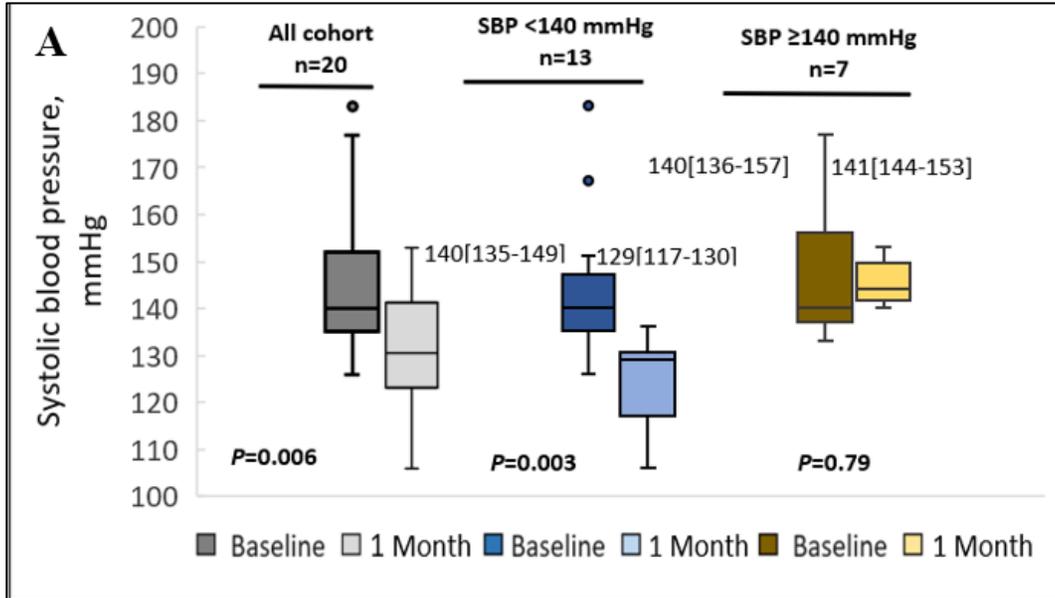


Figure 25 : Changes in systolic (A) and diastolic (B) blood pressure between baseline and 1-month visits. Blood pressures are presented in the whole cohort (grey graphs), in patients with (blue graphs) or without (yellow graphs) normalization of systolic blood pressure, and at baseline (dark color) and 1-year (light color) visits. Blox plots show the median as the central horizontal line, the 75th percentiles as upper horizontal line, and the 25th percentiles as lower horizontal line. The whiskers represent the 10th and 90th percentiles

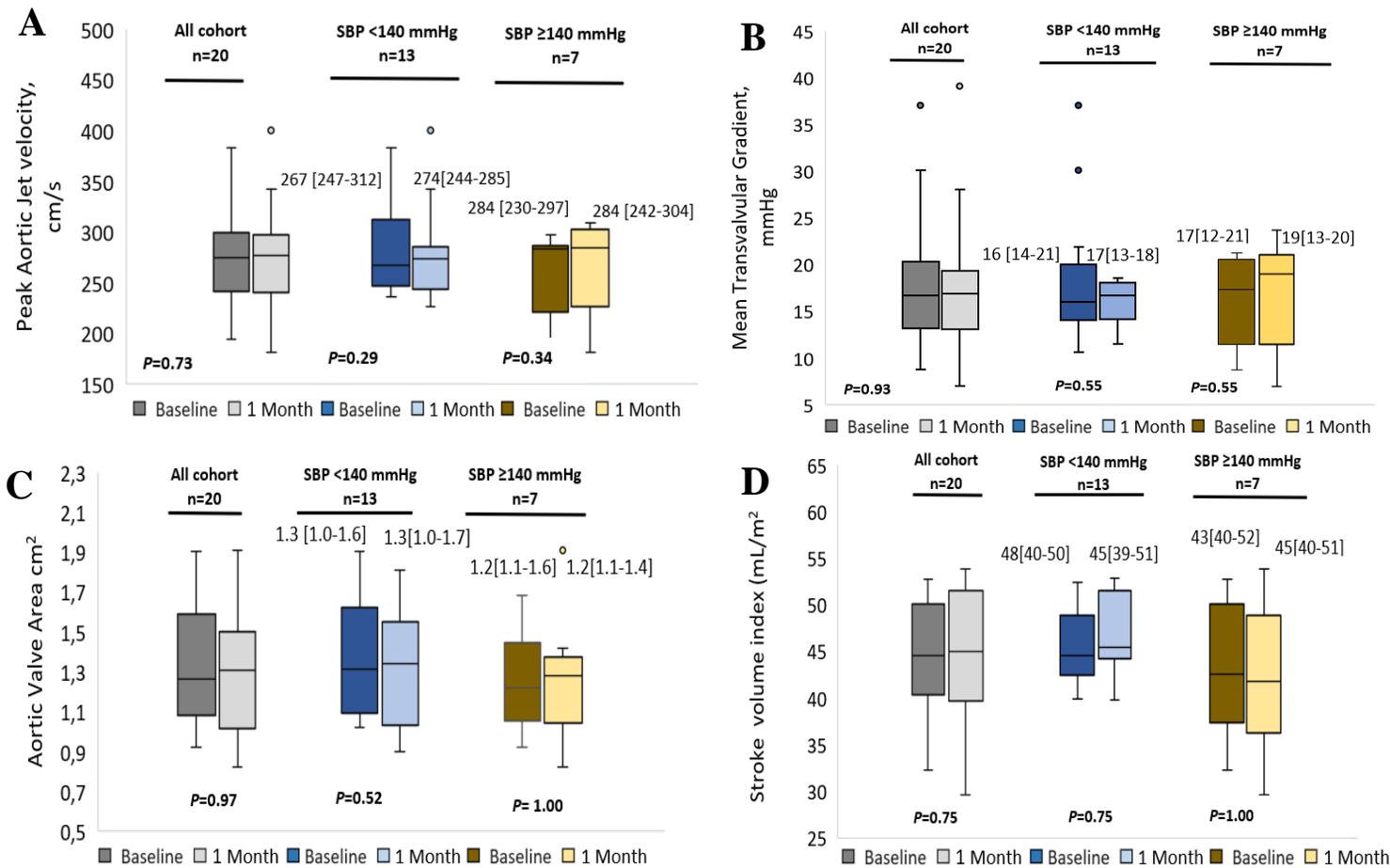


Figure 26 : Changes in Peak aortic jet velocity (A), mean gradient (B), aortic valve area (C), and stroke volume index (D) between baseline and 1-month visits parameters are presented in the whole cohort (grey graphs), in patients with (blue graphs) or without (yellow graphs) normalization of systolic blood pressure, and at baseline (dark color) and 1-year (light color) visits. Blox plots show the median as the central horizontal line, the 75th percentiles as upper horizontal line, and the 25th percentiles as lower horizontal line. The whiskers represent the 10th and 90th percentiles.

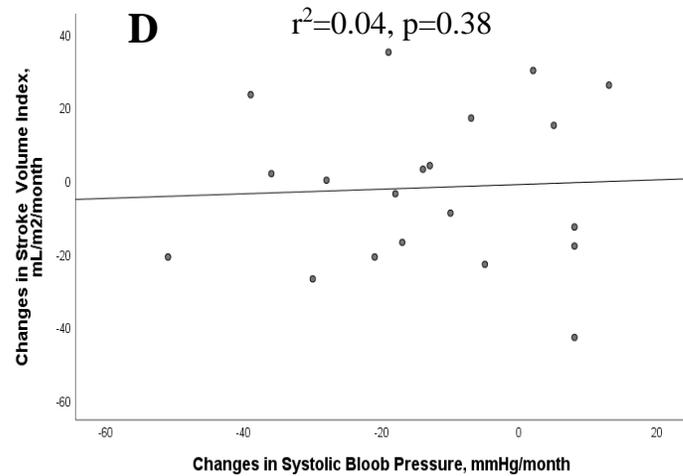
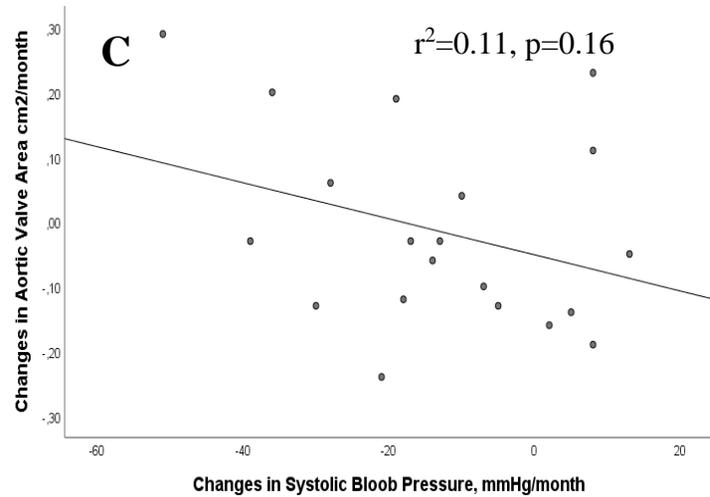
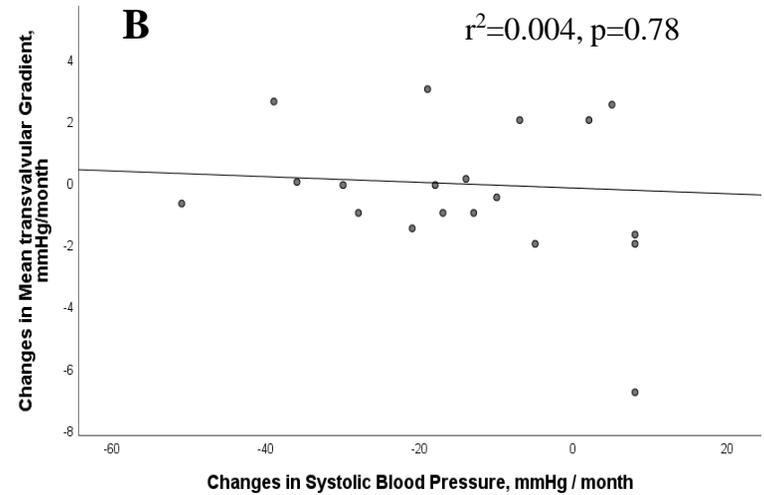
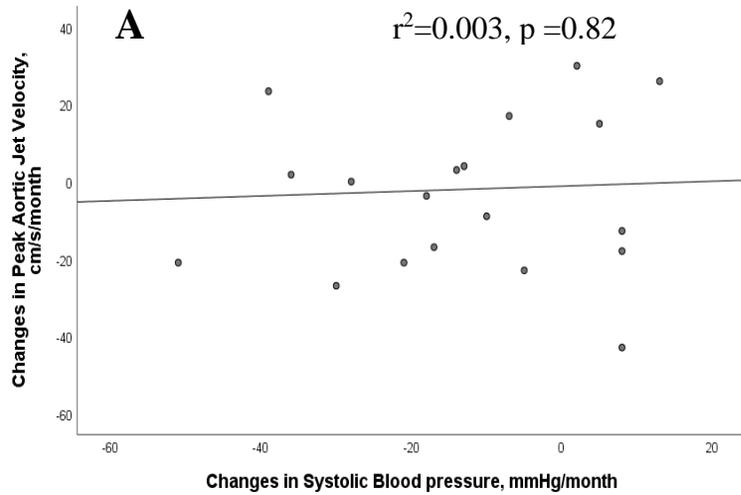


Figure 27 : Correlation between changes in systolic blood pressure and Peak aortic jet velocity (A), mean gradient (B), aortic valve area (C), and stroke volume index (D).

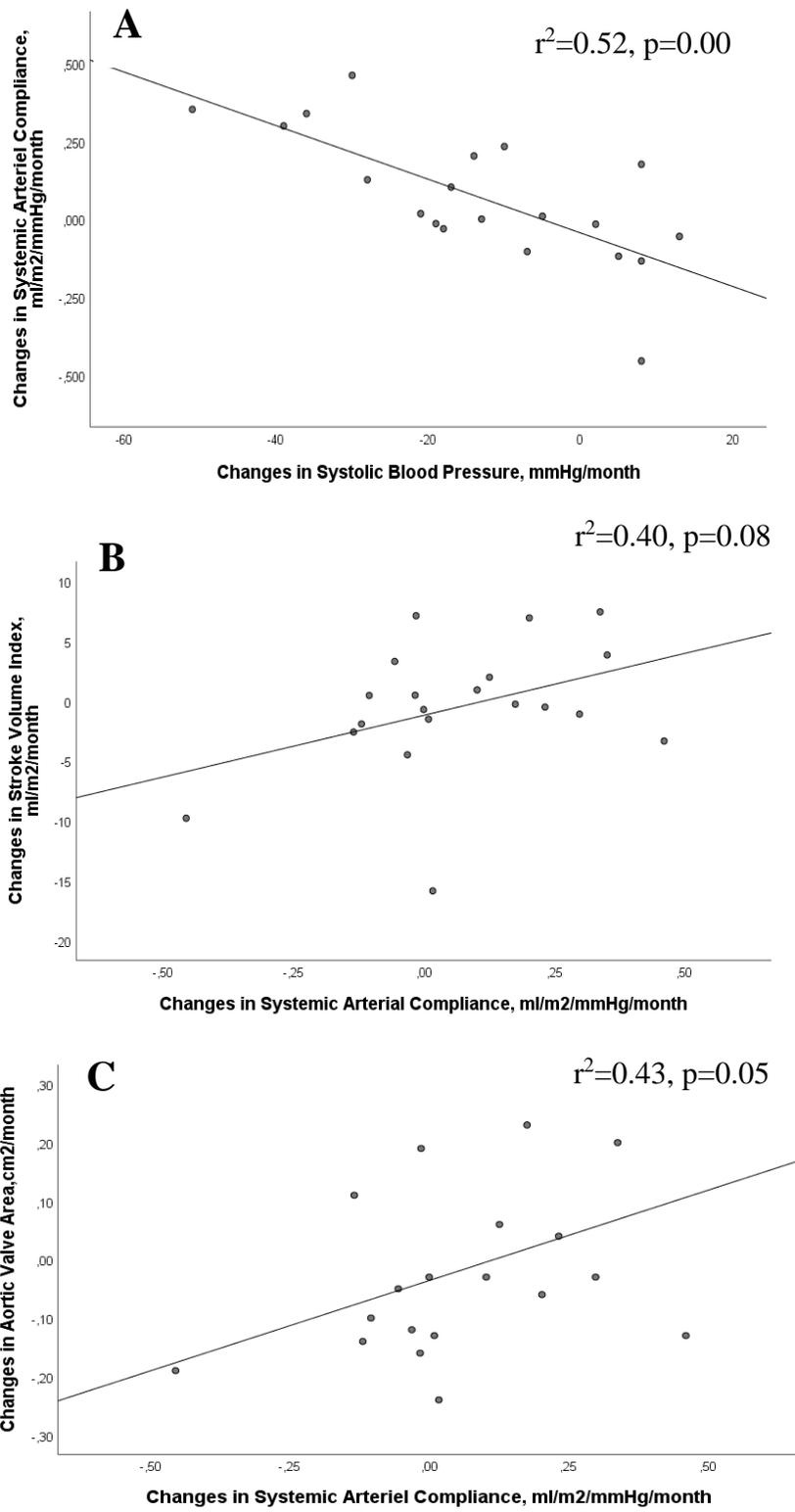


Figure 28 : Correlation between changes in systemic arterial compliance and systolic blood pressure (A), and stroke volume index (B), and aortic valve area (C)

4.6 Discussion:

Our study evaluated the impact of blood pressure normalization on the hemodynamic evaluation of AS severity. We demonstrate that the normalization of SBP does not modify the hemodynamic assessment of AS. However, the increase in arterial compliance was associated with an increase in SVi and AVA.

4.6.1 Arterial hypertension, systemic arterial compliance and AS evaluation:

Echocardiography is the cornerstone of the evaluation of AS. However, all echocardiographic parameters are flow dependent. Studies have shown an impact of arterial hypertension on the hemodynamic evaluation of AS, mostly by its impact on flow rate (148, 149). Thus, in case of concomitant arterial hypertension at echocardiography the current guidelines recommend normalizing blood pressure and reperform AS severity assessment by echocardiography.(42, 158) However, only one study demonstrated that acute decreasing blood pressure modify the assessment of AS severity (159). In this study, AS was assessed by catheter and blood pressure decreased by nitroprusside in 18 patients with low gradient and preserved ejection fraction. Systolic blood pressure decreased from 176 ± 26 mm Hg to 108 ± 14 mm Hg, which is generally not achieved by standard arterial hypertension therapy. Moreover, the results were mostly driven by one patient who increase his AVA from 0.9 to 1.5 cm². Interestingly, *invitro* circulation models and computational fluid dynamic analysis demonstrated opposite results regarding the direct impact of blood pressure on AS severity assessment (154, 160).

In an animal model, we showed that important changes in arterial hypertension as well as in arterial compliance have a similar impact on AS severity assessment by echocardiography (151) and the consideration of arterial compliance may explain the discordant results reported on the impact of arterial hypertension. Interestingly, in the present study, changes in flow and aortic valve area seems to be more related to arterial compliance than to systolic blood pressure. The increase in blood pressure could be both a cause and a consequence of a decrease in systemic arterial compliance, thus treating hypertension may help increase arterial compliance and thus obtain a more accurate evaluation of AS. However, it will not be the case in patients for whom arterial hypertension is the consequence of decreased arterial compliance often associated with aging. Thus, in older patients with arterial hypertension,

which is most AS patients, another imaging modality could be used, such as computed tomography, to assess the true severity of AS.

4.6.2 Arterial hypertension, symptoms, and adverse events in AS:

Despite presenting with non-severe AS, most of our patients were symptomatic. Indeed, it is well known that patient with AS will develop symptoms at an earlier stage of the disease when having high blood pressure (161). This early symptoms' onset is linked to the double load faced by the left ventricle. Indeed, added to the overload created by the AS, the presence of increased blood pressure will increase ventricular work, remodeling, fibrosis deposition and finally failure (136, 162-164). The global afterload could be measured by the valvulo-arterial impedance which is a predictor of poor outcomes (64). Moreover, high systolic blood pressure has been found to be a predictor of increase progression rate of calcification of the aortic valve (40).

Thus, treating arterial hypertension, even if it is not to evaluate the actual severity of AS, should be performed to decrease left ventricular afterload, slow down left ventricular remodeling (165) and possibly slow down AS progression (166). Medication against renin-angiotensin system, despite inducing vasodilation, seems to be the preferred medication to protect the ventricle and probably slow down AS progression (165, 166). The concern regarding a drop in systemic pressure caused by the fall in systemic vascular resistance because AS will not allow an increase in flow, appear to be more a theory than a fact (167), especially in patients with non-severe AS and preserver left ventricular function. Indeed, as in our study, anti-renin-angiotensin system medication were not related to adverse events or to more adverse events than placebo in randomized trial (165, 168).

4.7 Limitations:

The main limitation of the study is the limited number of patients that may prevent us to demonstrate an effect of normalization of systolic blood pressure on assessment of AS. However, correlation between continuous variable is sufficiently powered with 20 patients and our analyses had a 80% power to demonstrate a difference of 0.2 ± 0.15 m/s in Vpeak, 5 ± 4 mm Hg in MG and 0.1 ± 0.08 cm² in AVA between patients with and without normalization of blood pressure.

4.8 Conclusion:

In this prospective series of patients with moderate AS and concomitant hypertension, the normalization of systolic blood pressure by Losartan did not modify echocardiographic parameters of AS hemodynamic severity and did not change the grading of AS severity by echocardiography. Thus, another modality such as multidetector computed tomography, should be used to assess the actual severity of AS in patients with discordant grading of AS severity on echocardiography. However, during one month of treatment there were no impairment of ventricular, hepatic and renal function, and no adverse event. Further studies are needed to document the long-term impact of anti-renin-angiotensin system medication in patients with non-severe AS.

4.9 Acknowledgements:

We thank Celine Boutin, Danielle Tardif for their help in data collection and management.

4.10 Funding:

This work was supported by the Foundation of IUCPQ.

Discussion :

La principale méthode pour confirmer le diagnostic et la gravité de la SA est l'échocardiographie-Doppler et ceci en se basant sur 3 paramètres principaux, la mesure du gradient de pression transvalvulaire (ΔP_m), de la vitesse du jet aortique transvalvulaire (V_{max}) et de l'aire valvulaire aortique (AVA). Ces paramètres sont influencés par le flux sanguin.

L'HTA est une comorbidité courante chez les patients atteints de SA, avec une prévalence allant jusqu'à 80%, cette association aurait selon les résultats de certaines études un impact sur l'évaluation hémodynamique de la sévérité de la SA. En effet, la SA touche plus les personnes âgées avec une HTA de type systolique due à l'artériosclérose de l'aorte, une HTA souvent associée à une diminution de la CAS et une augmentation de RVS engendrant une modification du débit transvalvulaire. Les données scientifiques publiées jusqu'à présent sont contradictoires: alors que certains auteurs ont démontré une influence directe de la pression artérielle sur les indices de gravité de la SA, d'autres n'ont pas pu prouver un effet indépendant.

De plus, une notion très importante à considérer dans l'interprétation des résultats des études, est que les différentes expériences, se sont intéressées à la réponse aux changements aigus de la pression artérielle et non pas l'HTA chronique. Alors que Kadem et al ont démontré que l'HTA aiguë a été associée à une augmentation de la résistance artérielle, à une diminution significative de la CAS et que l'hypertension aiguë a entraîné une augmentation modérée de l'AVA et une diminution significative des gradients (moyen et maximale) au cathétérisme cardiaque (152). Little et al ont démontré, au contraire, que l'augmentation de la PA induite soit par l'injection d'épinéphrine ou par l'exercice du poignet chez les patients atteints de SA était associée à une résistance vasculaire systémique augmentée et à un débit transvalvulaire diminué. Ces changements hémodynamiques vasculaires sont associés à une diminution de l'AVA sans aucune modification du ΔP_m . De plus, ils ont constaté qu'il existait une corrélation inverse entre le changement de la PA et l'AVA (153). De ce fait, on a conclu à travers ces différents résultats que l'HTA est responsable d'une sous-estimation ou une surestimation de la sévérité de la SA en fonction de la direction du flux d'où la recommandation de réévaluer la SA après normalisation de la PA.

Mascherbauer et col. ont évalué les effets isolés de l'HTA sur la SA en utilisant un modèle de circulation *in vitro* et ils ont constaté que l'augmentation de la PAS isolée n'entraîne aucun changement du ΔP_m ou de l'AVA (154) et notre laboratoire a montré que pour une même sévérité anatomique de la SA évaluée par le TDM, la présence concomitante d'une HTA et /ou une CAS basse entraîne une réduction importante de ΔP_m et de V_{max} , indépendamment de l'état du flux. Selon ces résultats, la PA n'a peut-être pas un effet direct, mais les changements aigus de la PA peuvent modifier de manière significative les indices d'évaluation de la SA suite aux changements concomitants du débit transvalvulaire et /ou des autres paramètres vasculaires associés tels que la CAS et RVS (72).

Quant à l'impact du traitement de l'HTA, il a été évalué dans une seule étude de l'équipe Eleid et al qui a démontré que la réduction de la postcharge avec du nitroprussiate chez les patients présentant une HTA et SA sévère à bas gradient (au repos) entraîne non seulement une réduction des pressions de remplissage intracardiaque, mais également une modification de l'hémodynamique de la VA (une augmentation du débit transvalvulaire, de l'AVA et du ΔP_m) (169). De plus, les paramètres vasculaires tels la CAS ont été améliorés expliquant probablement le changement des mesures d'évaluation de la SA obtenues dans cette étude. Mais pour interpréter les résultats, il faut considérer le type de traitement et la voie d'administration proposée. Le médicament est un vasodilatateur administré par voie intraveineuse, c'est un traitement de la crise hypertensive ne reflétant pas la prise en charge habituelle des hypertendus et permet d'obtenir une baisse rapide de la pression artérielle. De plus, le cathétérisme cardiaque est le moyen utilisé pour l'évaluation de la SA (169).

Dans notre étude, nous avons ciblé des patients avec une SA légère à modérée et le traitement proposé est le losartan (administré par voie orale), un des ARAII qui ont démontré des résultats favorables aussi bien dans la prise en charge des patients hypertendus ou encore expérimentalement de la SA. De plus, l'échocardiographie-Doppler était notre moyen d'évaluation de la sévérité de la SA, une technique accessible et efficace. Après un mois de traitement, on a constaté que la normalisation de la PA n'a pas entraîné des changements significatifs de la V_{max} , ΔP_m ou en encore de l'AVA. Ainsi que les changements du VES indexé et de l'AVA semblent être plus en lien avec le changement de la CAS que la PAS. La présence d'hypertension peut affecter le débit, les gradients et même la mesure de l'AVA et les recommandations des sociétés savantes préconisent de normaliser la PA chez ces patients

et réévaluer la SA après. En revanche, nos résultats démontrent que malgré la normalisation de la PA, le changement dans les indices d'évaluation hémodynamique de la SA n'est pas significatif. On en conclut que chez les patients présentant une discordance dans l'évaluation échocardiographique de la SA, des patients avec une HTA incontrôlée ou résistante au traitement, des patients avec SA légère à modérée et un bas gradient, bas débit ou débit normal, il faut penser à utiliser d'autres modalités d'évaluation de la sévérité de la SA. En l'occurrence, la mesure du score calcique valvulaire avec le tomodensitométrie cardiaque (figure 29). La décision thérapeutique selon les recommandations des sociétés savantes (AHA/ASC et ESC) dépend aussi bien du stade évolutif de la SA mais également de la présence ou non de symptômes. Ainsi, pour les patients avec une SA sévère confirmée par le score calcique ou échographiquement, il faut évaluer l'état clinique des patients. La SA sévère symptomatique est une indication au RVA, en revanche, pour la forme asymptomatique, un test d'effort est recommandé (42). Le test d'effort (sur tapis roulant ou bicyclette ergométrique si couplée à une échocardiographie de stress) anormal prédit la survenue à moyen terme d'événements cliniques motivant le RVA (170) Il a une valeur incrémentale positif au pronostic (171, 172). Le protocole de l'épreuve d'effort est adapté au patient, une dyspnée réversible et adapté à la charge de travail est considérée comme réponse normale, ainsi que l'augmentation de la PAS de plus 20 mmHg ou bonne tolérance à l'effort à plus de 80 % du niveau d'effort maximal théorique prédit pour l'âge et le sexe. Les réponses anormales lors du test d'effort sont principalement, l'apparition des symptômes (vertiges, syncope, angor...), à différencier de la dyspnée due à un déconditionnement physique ou d'une bronchopneumopathie chronique obstructive, une baisse de la PAS à l'effort ou augmentation de moins de 20mm Hg à l'effort, les arythmies ventriculaires complexes (173, 174) et le sous-décalage du segment ST supérieur à 2 mm non expliqué par une maladie coronarienne (118, 42). À l'échocardiographie de stress, une augmentation du ΔP_m à l'effort > 20 mmHg, l'HVG excessive sont des réponses anormales. Une épreuve d'effort positif pose l'indication du RVA.(170, 175)

Notre étude a montré une corrélation significative entre l'amélioration de la CAS, le changement du flux sanguin et l'AVA. Ces résultats montrent tout l'intérêt de considérer le volet artérielle (CAS, RVS) dans la prise en charge des patients hypertendus ayant une SA. Notre étude prospective, en cours, utilise d'autres techniques d'exploration telles que le

sphygmocore pour évaluer l'impact des autres indices de la fonction vasculaire tels que la vitesse de l'onde de pouls, la pression pulsée, la pression centrale sur l'évaluation hémodynamique de la SA ainsi que l'impact du traitement de l'HTA à base d'ARA II sur la sévérité de la SA.

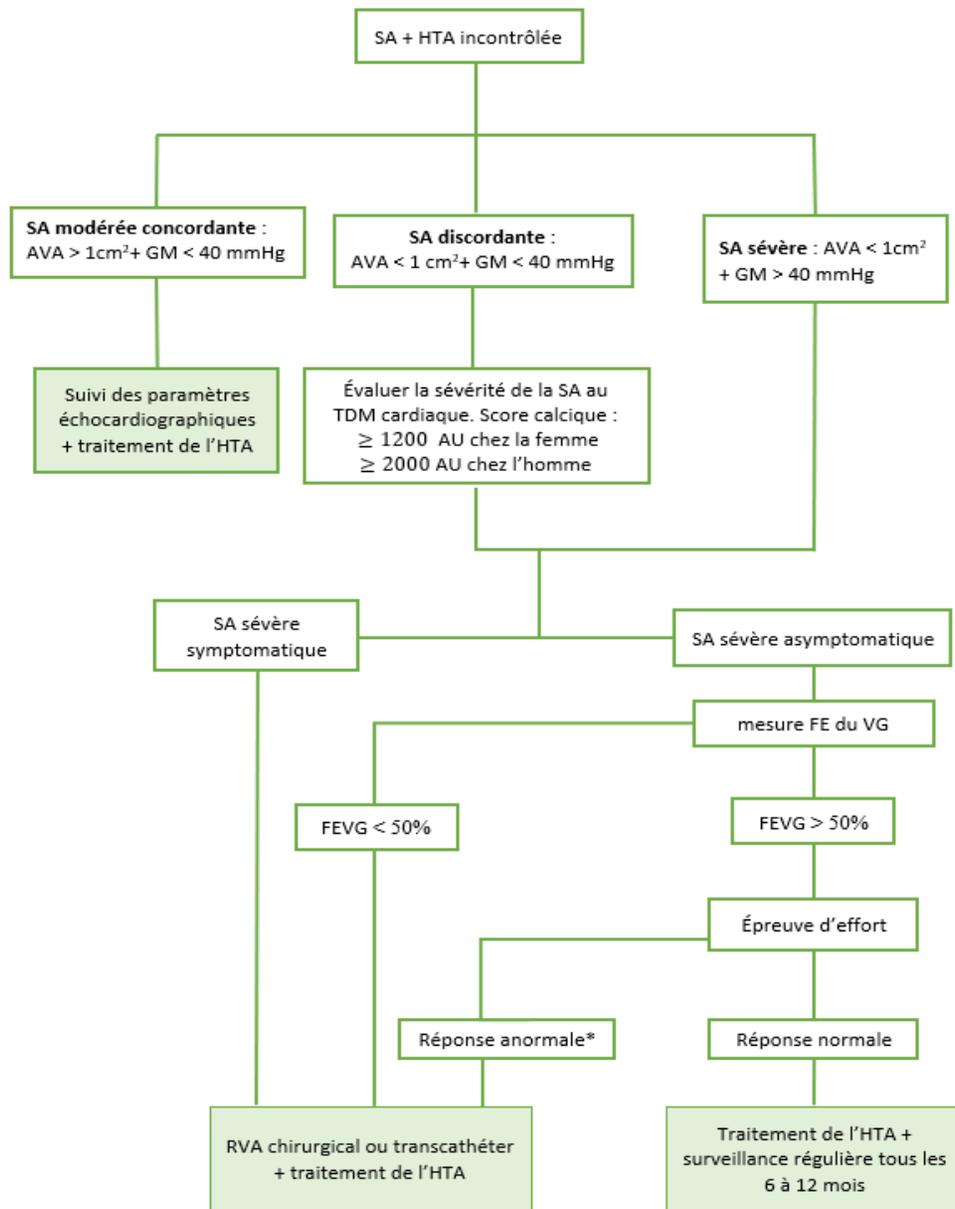


Figure 29 : Algorithme de la prise en charge d'un patient hypertendu ayant une sténose aortique.

AVA : aire valvulaire aortique, GM : gradient moyen transvalvulaire, FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche, RVA : remplacement valvulaire aortique. Réponse normale à l'épreuve d'effort : patient asymptomatique, bonne tolérance à l'effort. Réponse anormale à l'épreuve d'effort* : apparition des symptômes, diminution de la pression artérielle, arythmie ventriculaire sévère, augmentation GM de plus 20 mmHg (recommandations de ESC et ACC/AHA). Tiré et adapté de [42, 118]

Conclusion

Notre étude prospective a utilisé l'échocardiographie-Doppler pour l'évaluation hémodynamique de la sévérité de la SA. En effet, cet examen allie facilité, rapidité et sécurité d'exécution, tout en permettant un diagnostic fiable de la sténose aortique. L'échocardiographie-Doppler a toute sa place pour quantifier la sévérité des sténoses aortiques, mais reste limitée dans son évaluation hémodynamique. En effet, dans la SA sévère, la fonction ventriculaire gauche peut s'altérer aboutissant à une diminution du débit cardiaque et du gradient de pression transvalvulaire. Notre étude a pu démontrer une absence de corrélation entre la normalisation de la pression artérielle par un traitement avec les ARA II (losartan) et son impact sur l'évaluation hémodynamique de la sévérité de la SA à l'échocardiographie-Doppler.

En cas de discordance de l'évaluation hémodynamique de la sévérité de la SA, il serait peut-être plus intéressant d'utiliser d'autres modalités d'évaluation telles que la tomodensitométrie qui est un moyen d'évaluation de la sévérité de la SA indépendant du flux transvalvulaire. En effet, le scanner est le seul examen capable de visualiser avec précision les calcifications valvulaires aortiques et peut être une technique alternative ou complémentaire à l'échocardiographie-Doppler. D'autres paramètres vasculaires tels que la CAS devraient être intégrés dans l'évaluation et la prise en charge de la SA.

Par ailleurs, au bout d'un mois de traitement avec les ARA II et de suivi, nous n'avons eu aucune interaction avec la fonction ventriculaire, ni d'effets secondaires hépatiques ou rénaux, et aucun évènement indésirable. D'autres études sont nécessaires pour documenter l'impact à long terme des médicaments du système anti-rénine-angiotensine sur sévérité de la sténose aortique.

Bibliographie

1. Derrickson GJTB. Principes d'anatomie et de physiologie. In: Inc. ÉdRP, editor. Bibliothèque et Archives nationale du Québec 2007. p. 747-60.
2. 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(19):1854-63.
3. Charitos EI, Sievers HH. Anatomy of the aortic root: implications for valve-sparing surgery. *Ann Cardiothorac Surg*. 2013;2(1):53-6.
4. Schoen FJ. Evolving concepts of cardiac valve dynamics: the continuum of development, functional structure, pathobiology, and tissue engineering. *Circulation*. 2008;118(18):1864-80.
5. Contino M, Mangini A, Lemma MG, Romagnoni C, Zerbi P, Gelpi G, et al. A geometric approach to aortic root surgical anatomy. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016;49(1):93-100.
6. Fishbein GA, Fishbein MC. Pathology of the Aortic Valve: Aortic Valve Stenosis/Aortic Regurgitation. *Curr Cardiol Rep*. 2019;21(8):81.
7. Gould ST, Sriganapalan S, Simmons CA, Anseth KS. Hemodynamic and cellular response feedback in calcific aortic valve disease. *Circulation research*. 2013;113(2):186-97.
8. Kostyunin AE, Yuzhalin AE, Ovcharenko EA, Kutikhin AG. Development of calcific aortic valve disease: Do we know enough for new clinical trials? *Journal of molecular and cellular cardiology*. 2019;132:189-209.
9. Rutkovskiy A, Malashicheva A, Sullivan G, Bogdanova M, Kostareva A, Stenslokken KO, et al. Valve Interstitial Cells: The Key to Understanding the Pathophysiology of Heart Valve Calcification. *Journal of the American Heart Association*. 2017;6(9).
10. Lincoln J, Garg V. Etiology of valvular heart disease-genetic and developmental origins. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2014;78(8):1801-7.
11. 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;124(16):1783-91.
12. Leopold JA. Cellular mechanisms of aortic valve calcification. *Circulation Cardiovascular interventions*. 2012;5(4):605-14.
13. Lindman BR, Clavel MA, Mathieu P, Iung B, Lancellotti P, Otto CM, et al. Calcific aortic stenosis. *Nature reviews Disease primers*. 2016;2:16006.
14. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet (London, England)*. 2006;368(9540):1005-11.
15. Genereux P, Stone GW, O'Gara PT, Marquis-Gravel G, Redfors B, Giustino G, et al. Natural History, Diagnostic Approaches, and Therapeutic Strategies for Patients With

Asymptomatic Severe Aortic Stenosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;67(19):2263-88.

16. Iung B, Vahanian A. Epidemiology of valvular heart disease in the adult. *Nat Rev Cardiol*. 2011;8(3):162-72.

17. Lindroos M, Kupari M, Heikkilä J, Tilvis R. Prevalence of aortic valve abnormalities in the elderly: an echocardiographic study of a random population sample. *Journal of the American College of Cardiology*. 1993;21(5):1220-5.

18. Egeberg M, Schirmer H, Heggelund G, Lunde P, Rasmussen K. The evolving epidemiology of valvular aortic stenosis. The Tromsø Study. *Heart*. 2013;99(6):396-400.

19. Egeberg M, Schirmer H, Lunde P, Heggelund G, Hansen JB, Rasmussen K. Assessment of risk factors for developing incident aortic stenosis: the Tromsø Study. *Eur J Epidemiol*. 2014;29(8):567-75.

20. Osnabrugge RL, Mylotte D, Head SJ, Van Mieghem NM, Nkomo VT, LeReun CM, et al. Aortic stenosis in the elderly: disease prevalence and number of candidates for transcatheter aortic valve replacement: a meta-analysis and modeling study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(11):1002-12.

21. Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Barwolf C, Levang OW, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *European heart journal*. 2003;24(13):1231-43.

22. Clavel MA, Pibarot, P. A Decade of Revolutions in Calcific Aortic Stenosis. *Cardiol Clin*. 2020;38(1):xiii-xiv.

23. Lawrie GM. Role of transcatheter aortic valve implantation (TAVI) versus conventional aortic valve replacement in the treatment of aortic valve disease. *Methodist Debakey Cardiovasc J*. 2012;8(2):4-8.

24. 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;111(7):920-5.

25. Rashedi N, Otto CM. Aortic Stenosis: Changing Disease Concepts. *Journal of cardiovascular ultrasound*. 2015;23(2):59-69.

26. Thaden JJ, Nkomo VT, Enriquez-Sarano M. The global burden of aortic stenosis. *Progress in cardiovascular diseases*. 2014;56(6):565-71.

27. Otto CM, Prendergast B. Aortic-valve stenosis--from patients at risk to severe valve obstruction. *The New England journal of medicine*. 2014;371(8):744-56.

28. 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*. *Journal of the American College of Cardiology*. 1997;29(3):630-4.

29. Boon A, Cheriex E, Lodder J, Kessels F. Cardiac valve calcification: characteristics of patients with calcification of the mitral annulus or aortic valve. *Heart (British Cardiac Society)*. 1997;78(5):472-4.

30. 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;113(17):2113-9.
31. Nazarzadeh M, Pinho-Gomes AC, Smith Byrne K, Canoy D, Raimondi F, Ayala Solares JR, et al. Systolic Blood Pressure and Risk of Valvular Heart Disease: A Mendelian Randomization Study. *JAMA cardiology*. 2019.
32. Theriault S, Gaudreault N, Lamontagne M, Rosa M, Boulanger MC, Messika-Zeitoun D, et al. A transcriptome-wide association study identifies PALMD as a susceptibility gene for calcific aortic valve stenosis. *Nat Commun*. 2018;9(1):988.
33. Thanassoulis G, Campbell CY, Owens DS, Smith JG, Smith AV, Peloso GM, et al. Genetic associations with valvular calcification and aortic stenosis. *The New England journal of medicine*. 2013;368(6):503-12.
34. Kurtz CE, Otto CM. Aortic stenosis: clinical aspects of diagnosis and management, with 10 illustrative case reports from a 25-year experience. *Medicine*. 2010;89(6):349-79.
35. 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. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;50(20):1992-8.
36. 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). *The American journal of cardiology*. 2010;105(5):701-8.
37. R A, BA K, RG, MD P. Risk factors for progression of calcific aortic stenosis.. *Int J Angiol* 2008;17(2):63-70.
38. Nguyen V, Cimadevilla C, Estellat C, Codogno I, Huart V, Benessiano J, et al. Haemodynamic and anatomic progression of aortic stenosis. *Heart (British Cardiac Society)*. 2015;101(12):943-7.
39. Wongpraparut N, Apiyasawat S, Crespo G, Yazdani K, Jacobs LE, Kotler MN. Determinants of progression of aortic stenosis in patients aged > or =40 years. *The American journal of cardiology*. 2002;89(3):350-2.
40. Tastet L, Capoulade R, Clavel MA, Larose E, Shen M, Dahou A, et al. Systolic hypertension and progression of aortic valve calcification in patients with aortic stenosis: results from the PROGRESSA study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017;18(1):70-8.
41. Otto CM. Calcific aortic valve disease: outflow obstruction is the end stage of a systemic disease process. *European heart journal*. 2009;30(16):1940-2.
42. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, 3rd, 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. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(22):2438-88.
43. Cosmi JE, Kort S, Tunick PA, Rosenzweig BP, Freedberg RS, Katz ES, et al. The risk of the development of aortic stenosis in patients with "benign" aortic valve thickening. *Archives of internal medicine*. 2002;162(20):2345-7.

44. Otto CM, Lind BK, Kitzman DW, Gersh BJ, Siscovick DS. Association of aortic-valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly. *The New England journal of medicine*. 1999;341(3):142-7.
45. Pawade TA, Newby DE, Dweck MR. Calcification in Aortic Stenosis: The Skeleton Key. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;66(5):561-77.
46. Li C, Xu S, Gotlieb AI. The response to valve injury. A paradigm to understand the pathogenesis of heart valve disease. *Cardiovasc Pathol*. 2011;20(3):183-90.
47. Edep ME, Shirani J, Wolf P, Brown DL. Matrix metalloproteinase expression in nonrheumatic aortic stenosis. *Cardiovasc Pathol*. 2000;9(5):281-6.
48. 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(2):844-53.
49. 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. *International journal of cardiology*. 2010;145(3):444-9.
50. 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. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2008;28(1):187-93.
51. Chen JH, Chen WL, Sider KL, Yip CY, Simmons CA. beta-catenin mediates mechanically regulated, transforming growth factor-beta1-induced myofibroblast differentiation of aortic valve interstitial cells. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2011;31(3):590-7.
52. Chalajour F, Treede H, Gehling UM, Ebrahimnejad A, Boehm DH, Riemer RK, et al. Identification and characterization of cells with high angiogenic potential and transitional phenotype in calcific aortic valve. *Exp Cell Res*. 2007;313(11):2326-35.
53. Mazzone A, Epistolato MC, De Caterina R, Storti S, Vittorini S, Sbrana S, et al. Neovascularization, T-lymphocyte infiltration, and heat shock protein-60 are biological hallmarks of an immunomediated inflammatory process in end-stage calcified aortic valve stenosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;43(9):1670-6.
54. Hakuno D, Kimura N, Yoshioka M, Fukuda K. Role of Angiogenic Factors in Cardiac Valve Homeostasis and Disease. *Journal of Cardiovascular Translational Research*. 2011;4(6):727-40.
55. 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. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;49(13):1482-9.
56. 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;106(17):2224-30.

57. Miller JD, Weiss RM, Heistad DD. Calcific aortic valve stenosis: methods, models, and mechanisms. *Circulation research*. 2011;108(11):1392-412.
58. Akat K, Borggrefe M, Kaden JJ. Aortic valve calcification: basic science to clinical practice. *Heart (British Cardiac Society)*. 2009;95(8):616-23.
59. O'Brien KD. Pathogenesis of calcific aortic valve disease: a disease process comes of age (and a good deal more). *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2006;26(8):1721-8.
60. Wirrig EE, Gomez MV, Hinton RB, Yutzey KE. COX2 inhibition reduces aortic valve calcification in vivo. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2015;35(4):938-47.
61. Liu AC, Joag VR, Gotlieb AI. The emerging role of valve interstitial cell phenotypes in regulating heart valve pathobiology. *Am J Pathol*. 2007;171(5):1407-18.
62. Mohty D, Côté N, Pibarot P. Reduced Fetuin A Serum Level is Associated with Faster Stenosis Progression and Increased Valvular Calcification in Elderly Patients with Aortic Stenosis. *Journal of Clinical & Experimental Cardiology*. 2011;02(08).
63. Elmoselhi A. Regulation of Arterial Blood Pressure and Microcirculation. In: Elmoselhi A, editor. *Cardiology: An Integrated Approach*. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2017.
64. Smith BE, Madigan VM. Understanding the Haemodynamics of Hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2018;20(4):29.
65. J. Magne LAP. Qu'est-ce qu'une fraction d'éjection normale. Évaluation de la fonction systolique ventriculaire gauche pdf. *La Lettre du Cardiologue Risque Cardiovasculaire*. 2010;436:22-6.
66. Gallet B. Comment évaluer la fonction diastolique du ventricule gauche du ventricule gauche par échocardiographie doppler en l'an 2000.pdf. *Lettre de cardiologie*. 2000;324:25-36.
67. Belz GG. Elastic properties and Windkessel function of the human aorta. *Cardiovasc Drugs Ther*. 1995;9(1):73-83.
68. O'Rourke MF, Staessen JA, Vlachopoulos C, Duprez D, Plante GE. Clinical applications of arterial stiffness; definitions and reference values. *American journal of hypertension*. 2002;15(5):426-44.
69. Nistri S, Grande-Allen J, Noale M, Basso C, Siviero P, Maggi S, et al. Aortic elasticity and size in bicuspid aortic valve syndrome. *European heart journal*. 2008;29(4):472-9.
70. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European heart journal*. 2018;39(33):3021-104.
71. 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. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;46(2):291-8.
72. Pibarot P, Dumesnil JG. Improving assessment of aortic stenosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(3):169-80.

73. Padwal RS, Bienek A, McAlister FA, Campbell NR, Outcomes Research Task Force of the Canadian Hypertension Education P. Epidemiology of Hypertension in Canada: An Update. *The Canadian journal of cardiology*. 2016;32(5):687-94.
74. Jordan J, Kurschat C, Reuter H. Arterial Hypertension. *Dtsch Arztebl Int*. 2018;115(33-34):557-68.
75. Nerenberg KA, Zarnke KB, Leung AA, Dasgupta K, Butalia S, McBrien K, et al. Hypertension Canada's 2018 Guidelines for Diagnosis, Risk Assessment, Prevention, and Treatment of Hypertension in Adults and Children. *The Canadian journal of cardiology*. 2018;34(5):506-25.
76. Hachicha Z, Dumesnil JG, Pibarot P. Usefulness of the valvuloarterial impedance to predict adverse outcome in asymptomatic aortic stenosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;54(11):1003-11.
77. Carey RM. Newly discovered components and actions of the renin-angiotensin system. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 2013;62(5):818-22.
78. Hussain M, Awan FR. Hypertension regulating angiotensin peptides in the pathobiology of cardiovascular disease. *Clin Exp Hypertens*. 2018;40(4):344-52.
79. Yang R SI, Vanderheyden P, Demaegdt H, Eeckhaut AV, Vauquelin G, Lukaszuk A, Tourwe D, Chai SY, Albiston AL, Nahmias C, Walther T, Dupont AG. Mass-spectrometric identification of a novel angiotensin peptide in human plasma. *Atheroscler Thromb Vasc Biol*. 2007;27(2):297-302.
80. Ahmad S ST, Varagic J, Moniwa N, Chappell MC, Ferrario CM. Chymase-dependent generation of angiotensin II from angiotensin-(1-12) in human atrial tissue. *PLoS One*. 2011;6(12):e28501.
81. Reaux A, Fournie-Zaluski MC, Llorens-Cortes C. Angiotensin III: a central regulator of vasopressin release and blood pressure. *Trends Endocrinol Metab*. 2001;12(4):157-62.
82. Didion SP, Kinzenbaw DA, Schrader LI, Chu Y, Faraci FM. Endogenous interleukin-10 inhibits angiotensin II-induced vascular dysfunction. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 2009;54(3):619-24.
83. Marchesi C, Paradis P, Schiffrin EL. Role of the renin-angiotensin system in vascular inflammation. *Trends Pharmacol Sci*. 2008;29(7):367-74.
84. 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;226(1):82-7.
85. Osako MK, Nakagami H, Shimamura M, Koriyama H, Nakagami F, Shimizu H, et al. Cross-talk of receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand signaling with renin-angiotensin system in vascular calcification. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2013;33(6):1287-96.
86. Chelombitko MA, Fedorov AV, Ilyinskaya OP, Zinovkin RA, Chernyak BV. Role of Reactive Oxygen Species in Mast Cell Degranulation. *Biochemistry (Mosc)*. 2016;81(12):1564-77.

87. Wypasek E, Natorska J, Grudzien G, Filip G, Sadowski J, Undas A. Mast cells in human stenotic aortic valves are associated with the severity of stenosis. *Inflammation*. 2013;36(2):449-56.
88. 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. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;44(9):1859-66.
89. 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. *European heart journal*. 2006;27(12):1495-504.
90. Cote N, Mahmut A, Fournier D, Boulanger MC, Couture C, Despres JP, et al. Angiotensin receptor blockers are associated with reduced fibrosis and interleukin-6 expression in calcific aortic valve disease. *Pathobiology : journal of immunopathology, molecular and cellular biology*. 2014;81(1):15-24.
91. Capoulade R, Clavel MA, Mathieu P, Cote N, Dumesnil JG, Arsenault M, et al. Impact of hypertension and renin-angiotensin system inhibitors in aortic stenosis. *European journal of clinical investigation*. 2013;43(12):1262-72.
92. Azizi M. New modalities of renin-angiotensin system inhibition: Renin inhibitors and active immunization against angiotensin II. *Rev Med Interne*. 2010;31(10):659-64.
93. Carabello BA. Introduction to aortic stenosis. *Circulation research*. 2013;113(2):179-85.
94. Joseph J, Naqvi SY, Giri J, Goldberg S. Aortic Stenosis: Pathophysiology, Diagnosis, and Therapy. *The American journal of medicine*. 2017;130(3):253-63.
95. 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. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2014;147(1):362-9.e8.
96. Cioffi G, Faggiano P, Vizzardi E, Tarantini L, Cramariuc D, Gerds E, et al. Prognostic effect of inappropriately high left ventricular mass in asymptomatic severe aortic stenosis. *Heart (British Cardiac Society)*. 2011;97(4):301-7.
97. Tastet L, Tribouilloy C, Marechaux S, Vollema EM, Delgado V, Salaun E, et al. Staging Cardiac Damage in Patients With Asymptomatic Aortic Valve Stenosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;74(4):550-63.
98. Genreux P, Pibarot P, Redfors B, Mack MJ, Makkar RR, Jaber WA, et al. Staging classification of aortic stenosis based on the extent of cardiac damage. *European heart journal*. 2017;38(45):3351-8.
99. 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. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2009;22(1):1-23; quiz 101-2.
100. Baumgartner HC, Hung JC-C, Bermejo J, Chambers JB, Edvardsen T, Goldstein S, et al. Recommendations on the echocardiographic assessment of aortic valve stenosis: a focused

update from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *European heart journal cardiovascular Imaging*. 2017;18(3):254-75.

101. Rosenhek R, Binder T, Porenta G, Lang I, Christ G, Schemper M, et al. Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis. *The New England journal of medicine*. 2000;343(9):611-7.

102. Otto CM. Valvular aortic stenosis: disease severity and timing of intervention. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47(11):2141-51.

103. Hung J, Klassen SL, Bermejo J, Chambers JB. Take home messages with cases from focused update on echocardiographic assessment of aortic stenosis. *Heart (British Cardiac Society)*. 2018;104(16):1317-22.

104. Pibarot P, Dumesnil JG. New concepts in valvular hemodynamics: implications for diagnosis and treatment of aortic stenosis. *The Canadian journal of cardiology*. 2007;23 Suppl B:40b-7b.

105. Oh JK, Taliencio CP, Holmes DR, Reeder GS, Bailey KR, Seward JB, et al. Prediction of the severity of aortic stenosis by Doppler aortic valve area determination: Prospective Doppler-catheterization correlation in 100 patients. *Journal of the American College of Cardiology*. 1988;11(6):1227-34.

106. William A. Zoghbi MD, Kathy L. Farmer, R.D.M.S., Julie G. Soto, R.D.M.S., Jean G. Nelson RDMS, and Miguel A. Quinones, M.D. Accurate noninvasive quantification of stenotic aortic valve area by Doppler echocardiography. *Circulation*. 1986;73:452-9.

107. Clavel MA, Malouf J, Messika-Zeitoun D, Araoz PA, Michelena HI, Enriquez-Sarano M. Aortic valve area calculation in aortic stenosis by CT and Doppler echocardiography. *JACC Cardiovascular imaging*. 2015;8(3):248-57.

108. Pibarot P, Dumesnil JG. Assessment of aortic stenosis severity: check the valve but don't forget the arteries! *Heart (British Cardiac Society)*. 2007;93(7):780-2.

109. Laskey WK, Kussmaul WG, Noordergraaf A. Valvular and systemic arterial hemodynamics in aortic valve stenosis. A model-based approach. *Circulation*. 1995;92(6):1473-8.

110. 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;110(3):356-62.

111. 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;13(2):166-72.

112. 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 (British Cardiac Society)*. 2011;97(9):721-6.

113. Clavel MA, Messika-Zeitoun D, Pibarot P, Aggarwal SR, Malouf J, Araoz PA, et al. The complex nature of discordant severe calcified aortic valve disease grading: new insights from combined Doppler echocardiographic and computed tomographic study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(24):2329-38.

114. 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. *Circulation Cardiovascular imaging*. 2013;6(1):40-7.
115. Feuchtner GM, Muller S, Grander W, Alber HF, Bartel T, Friedrich GJ, et al. Aortic valve calcification as quantified with multislice computed tomography predicts short-term clinical outcome in patients with asymptomatic aortic stenosis. *The Journal of heart valve disease*. 2006;15(4):494-8.
116. 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. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;64(12):1202-13.
117. Utsunomiya H, Yamamoto H, Kitagawa T, Kunita E, Urabe Y, Tsushima H, et al. Incremental prognostic value of cardiac computed tomography angiography in asymptomatic aortic stenosis: significance of aortic valve calcium score. *International journal of cardiology*. 2013;168(6):5205-11.
118. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the Management of Valvular Heart Disease. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2018;71(2):110.
119. Salas MJ, Santana O, Escolar E, Lamas GA. Medical therapy for calcific aortic stenosis. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2012;17(2):133-8.
120. Makkar RR, Fontana GP, Jiliahawi H, Kapadia S, Pichard AD, Douglas PS, et al. Transcatheter aortic-valve replacement for inoperable severe aortic stenosis. *The New England journal of medicine*. 2012;366(18):1696-704.
121. Kodali SK, Williams MR, Smith CR, Svensson LG, Webb JG, Makkar RR, et al. Two-year outcomes after transcatheter or surgical aortic-valve replacement. *The New England journal of medicine*. 2012;366(18):1686-95.
122. Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ, Kleiman NS, Sondergaard L, Mumtaz M, et al. Surgical or Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *The New England journal of medicine*. 2017;376(14):1321-31.
123. Deeb GM, Reardon MJ, Chetcuti S, Patel HJ, Grossman PM, Yakubov SJ, et al. 3-Year Outcomes in High-Risk Patients Who Underwent Surgical or Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;67(22):2565-74.
124. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, 3rd, Fleisher LA, et al. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2017;135(25):e1159-e95.
125. Sondergaard L, Ihlemann N, Capodanno D, Jorgensen TH, Nissen H, Kjeldsen BJ, et al. Durability of Transcatheter and Surgical Bioprosthetic Aortic Valves in Patients at Lower Surgical Risk. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;73(5):546-53.

126. 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 (Dallas, Tex : 1979)*. 2003;41(6):1268-72.
127. Capoulade R, Mahmut A, Tastet L, Arsenault M, Bedard E, Dumesnil JG, et al. Impact of plasma Lp-PLA2 activity on the progression of aortic stenosis: the PROGRESSA study. *JACC Cardiovascular imaging*. 2015;8(1):26-33.
128. Rodes-Cabau J, Webb JG, Cheung A, Ye J, Dumont E, Feindel CM, et al. Transcatheter aortic valve implantation for the treatment of severe symptomatic aortic stenosis in patients at very high or prohibitive surgical risk: acute and late outcomes of the multicenter Canadian experience. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(11):1080-90.
129. 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. *The American journal of cardiology*. 2007;99(7):970-3.
130. Saeed S, Mancina G, Rajani R, Parkin D, Chambers JB. Antihypertensive treatment with calcium channel blockers in patients with moderate or severe aortic stenosis: Relationship with all-cause mortality. *International journal of cardiology*. 2019.
131. Cuniberti LA, Stutzbach PG, Guevara E, Yannarelli GG, Laguens RP, Favaloro RR. Development of mild aortic valve stenosis in a rabbit model of hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47(11):2303-9.
132. Pate GE. Association between aortic stenosis and hypertension. *The Journal of heart valve disease*. 2002;11(5):612-4.
133. Arjunon S, Rathan S, Jo H, Yoganathan AP. Aortic valve: mechanical environment and mechanobiology. *Ann Biomed Eng*. 2013;41(7):1331-46.
134. 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. *Journal of molecular and cellular cardiology*. 2014;67:49-59.
135. Balachandran K, Sucusky P, Jo H, Yoganathan AP. Elevated cyclic stretch induces aortic valve calcification in a bone morphogenic protein-dependent manner. *Am J Pathol*. 2010;177(1):49-57.
136. Rieck AE, Cramariuc D, Boman K, Gohlke-Barwolf C, Staal EM, Lonnebakken MT, et al. Hypertension in aortic stenosis: implications for left ventricular structure and cardiovascular events. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 2012;60(1):90-7.
137. 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. *JACC Cardiovascular imaging*. 2009;2(4):390-9.
138. 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). *Journal of hypertension*. 2010;28(2):377-83.
139. Rajappan K, Rimoldi OE, Camici PG, Bellenger NG, Pennell DJ, Sheridan DJ. Functional changes in coronary microcirculation after valve replacement in patients with aortic stenosis. *Circulation*. 2003;107(25):3170-5.

140. Reinthaler M, Stahli BE, Gopalamurugan AB, Xiu PY, Aggarwal SK, Frohlich G, et al. Post-procedural arterial hypertension: implications for clinical outcome after transcatheter aortic valve implantation. *The Journal of heart valve disease*. 2014;23(6):675-82.
141. Imanaka K, Kohmoto O, Nishimura S, Yokote Y, Kyo S. Impact of postoperative blood pressure control on regression of left ventricular mass following valve replacement for aortic stenosis. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2005;27(6):994-9.
142. Ashikhmina EA, Schaff HV, Dearani JA, Sundt TM, 3rd, Suri RM, Park SJ, et al. Aortic valve replacement in the elderly: determinants of late outcome. *Circulation*. 2011;124(9):1070-8.
143. Hansson NH, Sörensen J, Harms HJ, Kim WY, Nielsen R, Tolbod LP, et al. Metoprolol Reduces Hemodynamic and Metabolic Overload in Asymptomatic Aortic Valve Stenosis Patients: A Randomized Trial. *Circulation Cardiovascular imaging*. 2017;10(10).
144. Rossi A, Temporelli PL, Cicoira M, Gaibazzi N, Cioffi G, Nistri S, et al. Beta-blockers can improve survival in medically-treated patients with severe symptomatic aortic stenosis. *International journal of cardiology*. 2015;190:15-7.
145. Saeed S, Mancina G, Rajani R, Parkin D, Chambers JB. Antihypertensive treatment with calcium channel blockers in patients with moderate or severe aortic stenosis: Relationship with all-cause mortality. *International journal of cardiology*. 2020;298:122-5.
146. Weinberg EO, Schoen FJ, George D, Kagaya Y, Douglas PS, Litwin SE, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition prolongs survival and modifies the transition to heart failure in rats with pressure overload hypertrophy due to ascending aortic stenosis. *Circulation*. 1994;90(3):1410-22.
147. Brilla CG, Funck RC, Rupp H. Lisinopril-mediated regression of myocardial fibrosis in patients with hypertensive heart disease. *Circulation*. 2000;102(12):1388-93.
148. Inohara T, Manandhar P, Kosinski AS, Matsouaka RA, Kohsaka S, Mentz RJ, et al. Association of Renin-Angiotensin Inhibitor Treatment With Mortality and Heart Failure Readmission in Patients With Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Jama*. 2018;320(21):2231-41.
149. 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. *Annals of internal medicine*. 2014;161(10):699-710.
150. 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. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58(6):570-6.
151. Rodriguez-Gabella T, Catala P, Munoz-Garcia AJ, Nombela-Franco L, Del Valle R, Gutierrez E, et al. Renin-Angiotensin System Inhibition Following Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;74(5):631-41.
152. Kadem L, Dumesnil JG, Rieu R, Durand LG, Garcia D, Pibarot P. Impact of systemic hypertension on the assessment of aortic stenosis. *Heart (British Cardiac Society)*. 2005;91(3):354-61.

153. Little SH, Chan KL, Burwash IG. Impact of blood pressure on the Doppler echocardiographic assessment of severity of aortic stenosis. *Heart (British Cardiac Society)*. 2007;93(7):848-55.
154. Mascherbauer J, Fuchs C, Stoiber M, Schima H, Pernicka E, Maurer G, et al. Systemic pressure does not directly affect pressure gradient and valve area estimates in aortic stenosis in vitro. *European heart journal*. 2008;29(16):2049-57.
155. Cote N, Simard L, Zenses AS, Tastet L, Shen M, Clisson M, et al. Impact of Vascular Hemodynamics on Aortic Stenosis Evaluation: New Insights Into the Pathophysiology of Normal Flow-Small Aortic Valve Area-Low Gradient Pattern. *Journal of the American Heart Association*. 2017;6(7).
156. Eveborn GW, Schirmer H, Lunde P, Heggelund G, Hansen JB, Rasmussen K. Assessment of risk factors for developing incident aortic stenosis: the Trømso study. *Eur J Epidemiol*. 2014;29(8):567-75.
157. 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). *European heart journal*. 2012;33(19):2451-96.
158. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2017;38(36):2739-91.
159. Eleid MF, Nishimura RA, Sorajja P, Borlaug BA. Systemic hypertension in low gradient severe aortic stenosis with preserved ejection fraction. *Circulation*. 2013;128(12):1349-53.
160. Razzolini R, Gerosa G, Leoni L, Casarotto D, Chioin R, Dalla Volta S. Transaortic gradient is pressure-dependent in a pulsatile model of the circulation. *J Heart Valve Dis*. 1999;8(3):279-83.
161. 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;41(6):1268-72.
162. Barbetseas JD, Vitalis MP, Marinakis AG, Brilli SV, Psarros TK, Vyssoulis GP, et al. Influence of arterial hypertension on left ventricular structure and function in patients with severe aortic stenosis. *American Journal of Hypertension*. 2002;15(4):70A.
163. Carroll JD, Hellman K, Feldman T. Systolic hypertension complicating aortic stenosis: The double-loaded ventricle. *Circulation*. 1910;88(4 (part 2)):102-3.
164. Cramariuc D, Gerds E, Segadal L. Impact of hypertension on left ventricular hypertrophy regression and exercise capacity in patients operated for aortic valve stenosis. *Scand Cardiovasc J*. 2006;40(3):167-74.
165. 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;16(8):834-41.

166. 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;43(12):1262-72.
167. Carabello BA. Georg Ohm and the changing character of aortic stenosis: it's not your grandfather's oldsmobile. *Circulation*. 2012;125(19):2295-7.
168. 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;147(4):E19.
169. Eleid MF, Nishimura RA, Sorajja P, Borlaug BA. Systemic hypertension in low-gradient severe aortic stenosis with preserved ejection fraction. *Circulation*. 2013;128(12):1349-53.
170. Bensahi I, Elfhal A, Magne J, Dulgheru R, Lancellotti P, Pierard L. Asymptomatic severe aortic stenosis with preserved left ventricular ejection fraction. Evaluation by exercise test: which results and which decision? *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 2015;64(2):100-8.
171. Lancellotti P, Lebois F, Simon M, Tombeux C, Chauvel C, Pierard LA. Prognostic importance of quantitative exercise Doppler echocardiography in asymptomatic valvular aortic stenosis. *Circulation*. 2005;112(9 Suppl):I377-82.
172. Saeed S, Rajani R, Seifert R, Parkin D, Chambers JB. Exercise testing in patients with asymptomatic moderate or severe aortic stenosis. *Heart (British Cardiac Society)*. 2018;104(22):1836-42.
173. C.Pirlet JM. Evaluation et traitement de la sténose aortique. *Rev Med Suisse*. 2011;7:1606-11.
174. Das P, Rimington H, Chambers J. Exercise testing to stratify risk in aortic stenosis. *Eur Heart J*. 2005;26(13):1309-13.
175. Lancellotti P, Dulgheru R, Go YY, Sugimoto T, Marchetta S, Oury C, et al. Stress echocardiography in patients with native valvular heart disease. *Heart (British Cardiac Society)*. 2018;104(10):807-13.