

CARDIOLOGIE

Conférences scientifiques®

COMPTE RENDU DES CONFÉRENCES
SCIENTIFIQUES DE LA DIVISION DE
CARDIOLOGIE, HÔPITAL ST. MICHAEL'S,
UNIVERSITÉ DE TORONTO

Le traitement de la sténose valvulaire aortique avec les statines : Opportunités et défis

Par GAVIN Y. OUDIT, M.D., PH.D. ET CHI-MING CHOW, MDCM, M.SC., FRCPC

La calcification de la valve aortique est la troisième cause principale de cardiopathie chez les adultes. Alors que les indications pour le remplacement de la valve aortique sont bien établies, les interventions médicales potentielles pour traiter la sténose valvulaire aortique (SVA) n'ont été explorées que récemment. L'approche pour le traitement de la SVA devrait être axée sur la réduction maximale de la progression et sur la prévention du remodelage ventriculaire pathologique, de l'ischémie myocardique et de l'insuffisance cardiaque. Étant donné la pathophysiologie similaire de l'athérosclérose et de la SVA et les bienfaits impressionnants du traitement avec les statines dans les maladies cardiovasculaires athéroscléreuses, on a proposé d'avoir recours au traitement avec les statines pour réduire la progression de la SVA et plusieurs études rétrospectives ont confirmé le bien fondé de cette recommandation. Cependant, une étude prospective, randomisée et contrôlée récente – l'étude SALTIRE (*Scottish Aortic Stenosis and Lipid-Lowering Trial, Impact on Regression*) n'a pas montré que l'atorvastatine prévient la progression de la SVA. Étant donné la taille limitée de l'échantillon et la courte période de suivi de cette étude, les résultats des études prospectives futures, c'est-à-dire l'étude ASTRONOMER (*Canadian Aortic Stenosis Progression Observation Measuring Effects of Rosuvastatin*) et l'étude SEAS (*European Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis*), sont très attendus. Dans ce numéro de *Cardiologie – Conférences scientifiques*, nous examinons la pathophysiologie de la SVA ainsi que les données démontrant que le traitement avec les statines peut ralentir la progression de la SVA, et discutons des études cliniques en cours qui examinent ce traitement.

La calcification de la valve aortique est une affection lentement évolutive dans un continuum morbide allant d'un léger épaississement de la valve sans obstruction du flux sanguin (appelé « sclérose aortique ») à une calcification sévère avec une altération de la mobilité des feuillets valvulaires ou « sténose aortique »^{1,2}. La calcification de la valve aortique est la troisième cause principale de cardiopathie chez les adultes et la SVA est la valvulopathie acquise la plus fréquente dans les pays développés³. La sclérose aortique est fréquente, survenant chez environ 25 % des personnes âgées de 65 à 74 ans et chez 48 % des personnes âgées de plus de 84 ans. Elle est définie échocardiographiquement par des zones focales d'épaississement de la valve, généralement situées au centre du feuillet valvulaire, les commissures étant épargnées et la mobilité des feuillets étant normale⁴. Dans les cas de sclérose aortique, l'aire et l'hémodynamique valvulaires se situent dans les limites de la normale avec une vélocité transvalvulaire maximale < 2,5 m/sec ; celle-ci est considérée comme une lésion précurseur à la SVA.

Dans le passé, on pensait que la SVA était une maladie dégénérative en raison de l'usure des feuillets dans le temps avec le dépôt passif de calcium. Cependant, il existe actuellement des données histopathologiques et cliniques concluantes suggérant que la calcification valvulaire aortique est un processus morbide actif similaire à l'athérosclérose, avec le dépôt de lipoprotéines, une inflammation chronique et la calcification active des feuillets valvulaires. Le chevauchement des facteurs cliniques associés à la SVA due à une calcification et à l'athérosclérose et la corrélation entre la sévérité de la calcification des artères coronaires et de la valve aortique confirment l'existence d'un processus morbide commun⁵. Bien que le traitement des patients présentant une sténose aortique symptomatique demeure le remplacement de la valve aortique⁶, il existe actuellement des données nouvelles démon-

Division de cardiologie

Beth L. Abramson, MD
Warren Cantor, MD
Luigi Casella, MD
Robert J. Chisholm, MD
Chi-Ming Chow, MD
Paul Dorian, MD
David H. Fitchett, MD (rédacteur-adjoint)
Michael R. Freeman, MD
Shaun Goodman, MD
Anthony F. Graham, MD
Robert J. Howard, MD
Stuart Hutchison, MD
Victoria Korley, MD
Michael Kutryk, MD
Anatoly Langer, MD
Howard Leong-Poi, MD
Iqwal Mangat, MD
Gordon W. Moe, MD (rédacteur)
Juan C. Monge, MD (rédacteur-adjoint)
Thomas Parker, MD (chef)
Trevor I. Robinson, MD
Duncan J. Stewart, MD
Bradley H. Strauss, MD

Hôpital St. Michael's
30 Bond St.,
Suite 7049, Queen Wing
Toronto, Ont. M5B 1W8
Télécopieur: (416) 864-5941

Les opinions exprimées dans cette publication ne reflètent pas nécessairement celles de la Division de Cardiologie, St. Michael's Hospital, l'Université de Toronto, du commanditaire de la subvention à l'éducation ou de l'éditeur, mais sont celles de l'auteur qui se fonde sur la documentation scientifique existante. On a demandé à l'auteur de révéler tout conflit d'intérêt potentiel concernant le contenu de cette publication. La publication de *Cardiologie – Conférences scientifiques* est rendue possible grâce à une subvention à l'éducation sans restrictions.



Leading with Innovation
Serving with Compassion

ST. MICHAEL'S HOSPITAL

A teaching hospital affiliated with the University of Toronto



Tableau 1 : Classification de la sténose valvulaire aortique

	Vélocité maximale du jet transvalvulaire (m/sec)	Aire de la valve aortique (cm ²)	Gradient de pression transvalvulaire moyen (mm Hg)	Aire valvulaire aortique indexée (cm ² /m ²)*
Scélrose	<2,5	Normal (2-4)	Normal	
Légère	2,5-<3,0	1,5-2		>0,9
Modérée	3,0-<4,0	1,0-1,5		0,6 - 0,9
Sévère	>4,0	<1,0	>50	<0,4-0,6

* calculé comme l'aire de la valve aortique divisée par la surface corporelle (m²)

trant que les traitements pharmacologiques peuvent potentiellement retarder la progression de la sténose aortique.

Classification de la pathophysiologie de la SVA

La valve aortique normale comprend 3 couches :

- Le « ventricularis » du côté ventriculaire du feuillet, comprend principalement des fibres riches en élastine qui sont alignées dans une direction radiale
- La « fibrosa », du côté aortique du feuillet, comprend principalement des fibroblastes et des fibres collagènes disposés de façon circonférentielle
- La « spongiosa » est une couche de tissu conjonctif libre à la base du feuillet, entre la fibrosa et le ventricularis, composée de fibroblastes, de cellules mésenchymateuses et d'une matrice riche en mycopolysaccharide².

Ces couches travaillent de concert pour fournir une résistance à la traction et une souplesse à la valve aortique. La classification de la SVA est fondée sur des paramètres échocardiographiques (aire valvulaire et vélocité du jet aortique calculés) et hémodynamiques (gradient de pression moyen) (tableau 1). Bien que la description échocardiographique classique d'une sténose valvulaire sévère soit une aire valvulaire < 0,7 cm², les lignes directrices de l'American Heart Association/American College of Cardiology ont adopté une approche plus conservatrice et considèrent qu'une aire valvulaire absolue < 1,0 cm² traduit une sténose aortique sévère⁵. L'indice de l'aire valvulaire aortique établit une corrélation entre la taille de la valve aortique et la taille du patient en divisant l'aire valvulaire aortique par la surface corporelle. Par exemple, chez les patients très corpulents, une aire valvulaire de 1,0 cm² peut traduire une sténose sévère, alors qu'une aire valvulaire de 0,7 cm² peut être adéquate chez des patients plus minces.

Les études histopathologiques de la sclérose aortique révèlent des lésions sous-endothéliales focales semblables à la plaque sur le côté aortique du feuillet qui s'étendent jusqu'à la couche fibreuse adjacente. Ces lésions ont des caractéristiques qui sont similaires aux lésions associées à l'athérosclérose, avec une accumulation importante de lipoprotéines « athérogènes », incluant les lipoprotéines de faible densité (LDL) et la lipoprotéine (a), des signes d'oxydation des LDL, des infiltrats de cellules inflammatoires et une calcification micro-

Figure 1 : Comparaison des facteurs de risque de sténose aortique calcifiée et d'athérosclérose. Les encadrés indiquent les différences clés entre l'athérosclérose et la calcification de la valve aortique

	Calcification de la valve aortique	Athérosclérose
Caractéristiques histopathologiques		
Accumulation de lipoprotéines	++++	++++
Oxydation des lipides	++++	++++
Calcification	+++++	++
Modifications inflammatoires	++++	++++
Marqueurs de l'inflammation systémique	+	++
<i>C pneumoniae</i> et autres agents infectieux	+	+
Polymorphismes génétiques	++	+++
Principal type de cellules	Fibroblaste	Muscle lisse
Facteurs de risque cliniques		
Dysfonction rénale	++++	++++
Tabagisme	+++	++++
Hypertension	++	++++
Taux élevé des lipoprotéines sériques	+++	++++
Diabète sucré	+	+++++
Dysfonction endothéliale	++	++++

(Modifié de Freeman et Otto³)

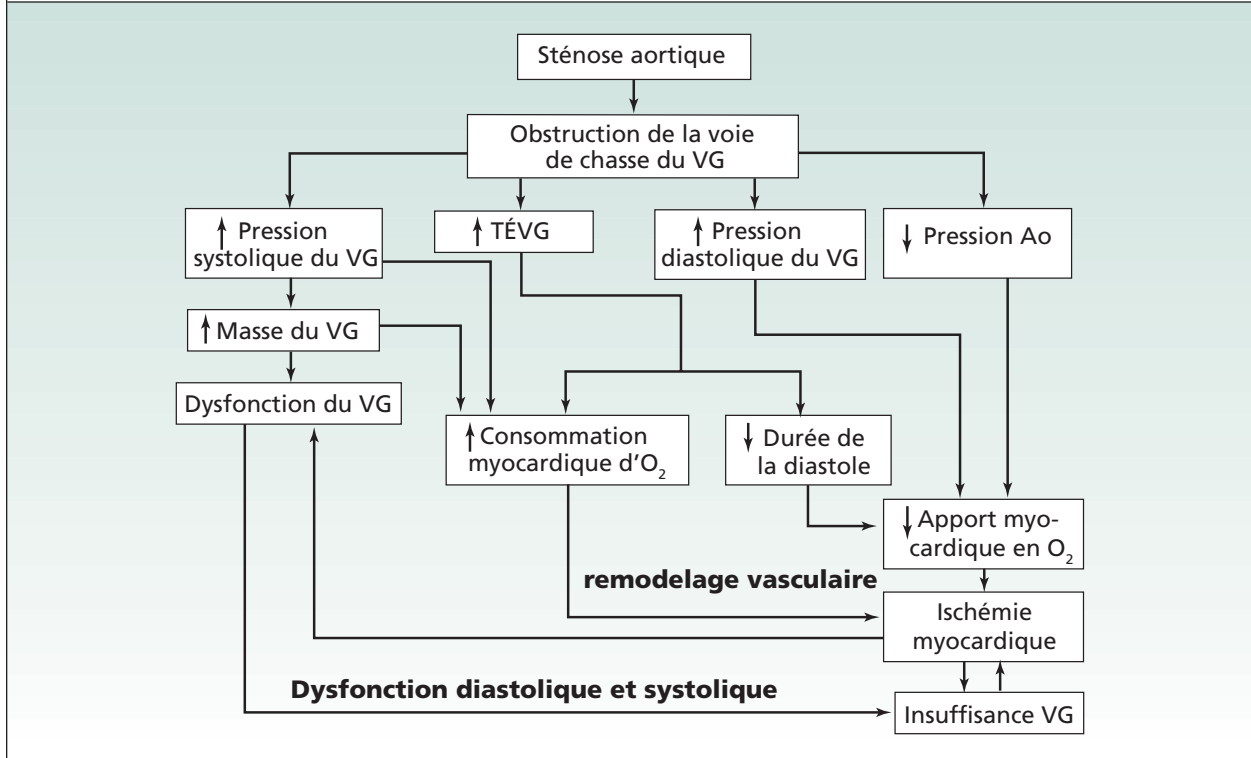
scopique⁶. Plusieurs études ont démontré qu'il existe un chevauchement des facteurs cliniques traditionnellement associés à l'athérosclérose et ceux associés à la calcification de la valve aortique (figure 1)². Dans l'étude prospective représentative intitulée *Cardiovascular Health Study*, qui incluait 5621 adultes âgés de plus de 65 ans, les facteurs cliniques associés à la calcification de la valve aortique comprenaient l'âge avancé, le sexe masculin, le tabagisme, l'hypertension et l'hyperlipidémie. La puissance de ces associations était comparable à celle observée avec l'athérosclérose^{2,7}. Les cellules inflammatoires prédominent au début du processus morbide, avec une infiltration par les lymphocytes T et les macrophages, alors que les lésions de la sclérose aortique contiennent également l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), avec la production locale d'angiotensine II². Une caractéristique clé qui distingue la SVA est la transformation précoce et prononcée des fibroblastes en phénotype du type ostéoclaste avec une calcification associée des feuillets valvulaires (figure 1)⁸.

Progression de la sclérose aortique vers la sténose

Il existe quelques études prospectives qui examinent la progression des valeurs hémodynamiques le long du spectre de la maladie, de la sclérose aortique à la sténose aortique. Dans une étude de plus de 2000 patients présentant une sclérose aortique, 16 % ont développé une sténose aortique :

- Une sténose légère chez 10,5 % (vélocité transvalvulaire maximale 2 à 3 m/sec)
- Une sténose modérée chez 3 % (vélocité transvalvulaire maximale 3 à 4 m/sec)
- Une sténose sévère chez 2,5 % (vélocité transvalvulaire maximale > 4 m/s)⁹.

Figure 2 : Pathophysiologie de la cardiopathie chez des patients présentant une sténose valvulaire aortique



Ao = aorte; VG = ventricule gauche; TÉVG = temps d'éjection du VG

(Modifié de Braunwald *Textbook of Cardiovascular Medicine*, 7^e édition, 2004)

L'intervalle de temps moyen entre le diagnostic de sclérose aortique et la sténose aortique sévère était de 8 ans⁹. Des constatations similaires ont été effectuées dans une étude de moindre envergure chez 400 sujets atteints de sclérose aortique, parmi lesquels 5 % ont développé une sténose aortique modérée et 2,5 % ont développé une sténose aortique sévère¹⁰.

Bien que seul un faible pourcentage de patients atteints de sclérose aortique progresse vers une sténose aortique, cette proportion représente néanmoins un nombre important de patients dans l'ensemble et il est probable que le nombre de ceux qui progressent vers une obstruction valvulaire sévère augmente avec une période de suivi plus longue. Ces données soulignent la nécessité d'effectuer un suivi clinique étroit et d'évaluer régulièrement les patients après que la sclérose aortique ait été identifiée⁹. En fait, bien que les patients atteints de sclérose aortique soient généralement asymptomatiques, sa présence est associée à une morbidité et à une mortalité accrues²¹. Chez les patients asymptomatiques présentant une sténose aortique, il est relativement sans danger de retarder la chirurgie jusqu'à ce que des symptômes apparaissent. Cependant, les résultats varient considérablement². La présence d'une calcification valvulaire modérée ou sévère, ainsi qu'une augmentation précoce de la vitesse du jet aortique permettent d'identifier les patients ayant un très mauvais pronostic² et pour lesquels on devrait envisager le remplacement de la valve de façon plus précoce plutôt que de retarder la chirurgie jusqu'à l'apparition de symptômes¹². Ainsi, dans les études

cliniques, la calcification de la valve aortique (évaluée par tomodensitométrie axiale) et la vélocité du jet aortique (évaluée par échocardiographie transthoracique) sont les deux paramètres de substitution utilisés pour surveiller la progression de la sténose valvulaire aortique.

Remodelage pathologique du cœur dû à la SVA

Le remodelage hypertrophique en réponse à une postcharge accrue est un mécanisme de compensation dans lequel le ventricule gauche normalise le stress de la paroi ventriculaire gauche au cours de la systole, tout en maintenant une fraction d'éjection normale (figure 2)^{13,14}. Il existe une relation inverse entre le stress de paroi chroniquement élevé et la fraction d'éjection de telle façon que la présence d'une postcharge accrue entraîne la baisse graduelle de la fraction d'éjection. Le remplacement de la valve aortique peut augmenter la fraction d'éjection en corrigeant la postcharge accrue créée par une valve réellement sténotique⁵. Un deuxième mécanisme pouvant produire une baisse de la fraction d'éjection chez les patients présentant une sténose aortique est la réduction de la contractilité intrinsèque du myocarde¹⁴. Chez les patients qui ont subi le remplacement de la valve aortique en raison d'une sténose aortique, les moins bons résultats obtenus étaient liés à l'hypertrophie ventriculaire gauche excessive et des indices d'une atteinte du myocarde sous-jacente irréversible avant l'intervention chirurgicale¹⁵. Les symptômes de la sténose aortique apparaissent en présence d'une aïre valvulaire plus large et d'un index du tra-

Tableau 2 : Études cliniques examinant la relation entre le traitement avec les statines et la progression de la sténose valvulaire aortique

	Aronow ²²	Novaro ²³	Shavelle ²⁴	Bellamy ²⁵	Rosenhek ²⁶	Cowell ²⁷
Plan de l'étude	Rétro	Rétro	Rétro	Rétro	Rétro	Prospect
Méthodologie	Écho	Écho	TDMFÉ	Écho	Écho	Écho + TDMA
Suivi (mois)	33	21	30	44	24	25
N^{bre} de patients	180	174	65	156	211	134
N^{bre} recevant des statines	62	57	28	38	50	65
Âge moyen (années)	82±5	68±12	67±10	77±12	70±10	68±11
Sexe féminin (%)	69	56	ND	42	49	30
Hypertension (%)	73	69	35	66	80	51
Diabète (%)	27	25	12	24	21	4
Coronaropathie (%)	ND	59	51	35	27	20
IECA (%)	ND	ND	ND	ND	62	13
LDL moyen (mg/dL)	ND	130	ND	143	142	135
VJA maximale (m/s)	ND	2,65	ND	2,95	3,96	3,42
SVA ralentie	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Non

Rétro = rétrospective ; Prospect = prospective ; Écho = échocardiographie ; TDMFÉ = tomodensitométrie par faisceau d'électrons ; TDMA = tomodensitométrie axiale ; IECA = inhibiteur de l'ECA ; LDL = lipoprotéine de basse densité ; SVA = sténose de la valve aortique ; VJA = vélocité du jet aortique ; ND = données non disponibles.

vail systolique diminué chez les patients hypertendus en raison de la surcharge additionnelle due à l'hypertension, suggérant que l'hypertension devrait être traitée agressivement chez ces patients¹⁶. L'incidence accrue de l'ischémie myocardique chez les patients présentant une sténose aortique est due à plusieurs facteurs associés, incluant la demande accrue en oxygène du myocarde, la dysfonction endothéliale et l'impact important de l'atteinte coronarienne athéroscléreuse (figure 2). En plus de la dysfonction systolique, l'insuffisance cardiaque diastolique peut résulter de l'hypertrophie myocardique et de l'ischémie qui coexistent souvent chez les patients présentant une sténose aortique sévère.

Le symptôme le plus fréquent de la sténose aortique est la dyspnée d'effort ou la tolérance réduite à l'effort dues à l'incapacité du cœur à augmenter adéquatement le volume d'éjection systolique pour répondre aux besoins métaboliques accrus. Le tableau clinique classique, incluant l'insuffisance cardiaque, la douleur thoracique et la syncope, apparaît tardivement dans le processus morbide et annonce un mauvais pronostic^{9,17}. On a donc manifesté de l'intérêt pour élaborer un marqueur plus objectif de « l'apparition des symptômes », afin d'identifier les patients chez qui le remplacement de la valve aortique de façon plus précoce offrirait un avantage. Des études récentes mesurant les taux sériques de neurohormone, telle que le peptide natriurétique de type b ou cérébral (BNP), démontrent une association entre des taux accrus et la sévérité de la maladie. Il existe une association progressive entre le BNP sérique et la sévérité de la sténose

aortique ainsi que la dysfonction ventriculaire gauche¹⁸. Chez les patients asymptomatiques présentant une atteinte de la valve aortique plus significative sur le plan hémodynamique, le taux sérique de BNP était plus élevé, suggérant que le BNP peut potentiellement servir à faire une distinction entre une tolérance à l'effort normale et des symptômes précoces d'insuffisance cardiaque¹⁸. Le taux sérique du N-terminal proBNP était également un prédicteur indépendant du résultat clinique postopératoire défini par la survie et la fraction d'éjection¹⁹. Le taux sérique de BNP peut être un outil additionnel utile pour identifier les patients dont les symptômes sont équivoques et présentant un risque de progression rapide vers l'apparition de symptômes. Des études prospectives plus importantes sont nécessaires avant que l'on puisse recommander l'utilisation de ces mesures de façon routinière.

Le traitement avec les statines et la sténose valvulaire aortique – données provenant d'études cliniques

Étant donné l'important chevauchement de la pathophysiologie de l'athérosclérose et de la sténose aortique calcifiée et les effets bénéfiques spectaculaires du traitement avec les statines sur l'atteinte cardiovasculaire athéroscléreuse, on a également proposé d'avoir recours au traitement avec les statines pour réduire la progression de la sténose de la valve aortique. Le traitement avec les statines peut également améliorer la dysfonction endothéliale et réduire l'impact ischémique chez ces

patients. En plus des effets bénéfiques potentiels sur le ralentissement de la progression de la sténose aortique, de nouvelles données suggèrent que le traitement avec les statines peut réduire la progression de la dilatation ventriculaire et de l'insuffisance cardiaque en réponse à la surcharge de pression^{20,21}.

Plusieurs études rétrospectives ont révélé que l'usage prolongé d'une statine peut retarder la progression de la sténose aortique. Ces études sur la base desquelles des hypothèses peuvent être élaborées ont suscité beaucoup d'intérêt dans la communauté scientifique (tableau 2)²²⁻²⁶. Cependant, une étude clinique prospective, randomisée et contrôlée récente menée au Royaume-Uni – l'étude SALTIRE – n'a pas confirmé les résultats de ces analyses rétrospectives²⁷. Cependant, l'étude SALTIRE comporte plusieurs limites, notamment un nombre trop réduit de sujets (77 patients dans chaque groupe), un suivi de courte durée (25 mois en moyenne), un taux élevé d'abandons (30 % à 24 mois) et l'inclusion de patients présentant une sténose aortique modérée/sévère^{27,28}. L'inclusion de patients présentant une sténose aortique sévère dans l'étude SALTIRE peut avoir limité l'avantage thérapeutique potentiel du traitement avec une statine. À ces limites s'ajoutait la variabilité inhérente des critères d'évaluation, à savoir la vélocité du jet aortique et le score calcique de la valve aortique.

Il existe deux études cliniques prospectives en cours, l'étude canadienne ASTRONOMER et l'étude européenne SEAS, qui fourniront une réponse plus définitive à cette importante question clinique¹².

ASTRONOMER est une étude multicentrique, randomisée, à double insu, contrôlée avec placebo qui a les caractéristiques suivantes : une période de recrutement de 2 ans, une durée du traitement de 3 à 5 ans et une date de clôture commune qui est de 3 ans après que le dernier patient ait été randomisé. Les sujets seront assignés au hasard à un placebo ou à une dose fixe de médicament actif, la rosuvastatine, 40 mg par jour. Le principal objectif est de déterminer si chez les patients recevant la rosuvastatine 40 mg, l'augmentation du gradient transvalvulaire aortique et la réduction de l'aire de la valve aortique seront moins importantes que chez ceux recevant le placebo sur une période de 3 ans. Au total, 300 patients seront recrutés. Les patients admissibles incluent les hommes et les femmes âgés de 18 à 82 ans présentant une sténose aortique légère à modérée définie par une vélocité maximale du jet aortique mesurée par Doppler entre 2,5 à 4,0 m/sec. Les taux de cholestérol des lipoprotéines de basse densité et de triglycérides doivent correspondre aux taux cibles pour les catégories à risque conformément aux lignes directrices canadiennes. Il existe actuellement 23 centres recrutant des patients dans tout le Canada.

SEAS est une étude multicentrique, randomisée et contrôlée menée dans 7 pays européens auprès de 1873 patients provenant de 173 centres. Le principal objectif

de l'étude est de déterminer si le traitement avec la simvastatine et l'ezetimibe par rapport au placebo réduit un paramètre composé comprenant des événements cardiovasculaires majeurs, y compris le remplacement de la valve aortique chez des patients présentant une sténose aortique.

Jusqu'à ce que les résultats de ces études soient publiés, le traitement avec les statines ne peut être spécifiquement recommandé pour ralentir la progression de la maladie chez les patients présentant une SVA. Cependant, étant donné l'usage général des statines et l'incidence élevée de l'atteinte athéroscléreuse chez les patients atteints de sténose aortique, pour une grande proportion de patients présentant une sténose aortique, l'usage des statines sera une indication conventionnelle qui rend le recrutement des patients dans ces études difficile.

Résumé et conclusions

La sténose de la valve aortique a un impact considérable sur le cœur et est une cause fréquente de cardiopathie chez les adultes. Bien que le remplacement chirurgical de la valve aortique soit le traitement standard pour ceux chez qui il est indiqué, des études récentes ont été initiées pour faire la lumière sur la pathophysiologie complexe de la SVA et le remodelage ventriculaire en résultant. Ces études ont fourni des données concluantes en faveur du traitement avec les statines et sont appuyées par de nombreuses études cliniques rétrospectives. Étant donné les limites d'une étude clinique randomisée récente (l'étude SALTIRE), des études cliniques randomisées de grande envergure avec un échantillon de sujets de plus grande taille et un suivi plus long sont de toute évidence nécessaires. En fait, deux études en cours, l'étude canadienne ASTRONOMER et l'étude européenne SEAS, nous fourniront des données essentielles pour mieux comprendre l'efficacité et l'innocuité du traitement avec les statines chez les patients présentant une SVA. Jusqu'à ce que les résultats de ces études soient disponibles, le traitement avec les statines ne peut être spécifiquement recommandé que sur la base des indications conventionnelles.

Le Dr Oudit est une stagiaire en cardiologie à l'Hôpital St. Michael, Université de Toronto.

Références

1. Rajamannan NM, Otto CM. Targeted therapy to prevent progression of calcific aortic stenosis. *Circulation* 2004;110:1180-2.
2. Freeman RV, Otto CM. Spectrum of calcific aortic valve disease: pathogenesis, disease progression, and treatment strategies. *Circulation* 2005;111:3316-26.
3. American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics – 2004 Update. Dallas, Texas. 2004.
4. Otto CM, Lind BK, Kitzman DW, Gersh BJ, Siscovick DS. Association of aortic-valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly. *N Engl J Med* 1999;341:142-7.

5. Bonow RO, Carabello B, de Leon AC, et al. ACC/AHA Guidelines 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 (Committee on Management of Patients With Valvular Heart Disease). *J Heart Valve Dis* 1998;7:672-707.
6. Otto CM, Kuusisto J, Reichenbach DD, Gown AM, O'Brien KD. Characterization of the early lesion of degenerative valvular aortic stenosis. Histological and immunohistochemical studies. *Circulation* 1994;90:844-53.
7. Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:630-4.
8. Rajamannan NM, Subramaniam M, Rickard D, et al. Human aortic valve calcification is associated with an osteoblast phenotype. *Circulation* 2003;107:2181-4.
9. Cosmi JE, Kort S, Tunick PA, Rosenzweig BP, et al. The risk of the development of aortic stenosis in patients with "benign" aortic valve thickening. *Arch Intern Med* 2002;162: 2345-7.
10. Faggiano P, Antonini-Canterin F, Erlicher A, et al. Progression of aortic valve sclerosis to aortic stenosis. *Am J Cardiol* 2003;91:99-101.
11. Otto CM. Why is aortic sclerosis associated with adverse clinical outcomes? *J Am Coll Cardiol* 2004;43:176-8.
12. Rosenhek R, Binder T, Porenta G, et al. Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis. *N Engl J Med* 2000;343:611-7.
13. Hunter JJ, Chien KR. Signaling pathways for cardiac hypertrophy and failure. *N Engl J Med* 1999;341:1276-83.
14. Zile MR, Gaasch WH. Heart failure in aortic stenosis – improving diagnosis and treatment. *N Engl J Med* 2003;348:1735-6.
15. Lund O, Erlandsen M, Dorup I, Emmertsen K, Flo C, Jensen FT. Predictable changes in left ventricular mass and function during ten years after valve replacement for aortic stenosis. *J Heart Valve Dis* 2004;13:357-68.
16. Antonini-Canterin F, Huang G, et al. Symptomatic aortic stenosis: does systemic hypertension play an additional role? *Hypertension* 2003; 41:1268-72.
17. Ross J, Jr., Braunwald E. Aortic stenosis. *Circulation* 1968;38:61-7.
18. Gerber IL, Stewart RA, Legget ME, et al. Increased plasma natriuretic peptide levels reflect symptom onset in aortic stenosis. *Circulation* 2003;107:1884-90.
19. Bergler-Klein J, Klaar U, Heger M, et al. Natriuretic peptides predict symptom-free survival and postoperative outcome in severe aortic stenosis. *Circulation* 2004;109:2302-8.
20. Indolfi C, Di Lorenzo E, Perrino C, et al. Hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor simvastatin prevents cardiac hypertrophy induced by pressure overload and inhibits p21ras activation. *Circulation* 2002;106:2118-24.
21. Senthil V, Chen SN, Tsybouleva N, et al. Prevention of cardiac hypertrophy by atorvastatin in a transgenic rabbit model of human hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Res* 2005;97(3):285-92.
22. Aronow WS, Ahn C, Kronzon I, Goldman ME. Association of coronary risk factors and use of statins with progression of mild valvular aortic stenosis in older persons. *Am J Cardiol* 2001;88: 693-5.
23. Novaro GM, Tiong IY, Pearce GL, Lauer MS, Sprecher DL, Griffin BP. Effect of hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors on the progression of calcific aortic stenosis. *Circulation* 2001;104: 2205-9.
24. Shavelle DM, Takasu J, Budoff MJ, Mao S, Zhao XQ, O'Brien KD. HMG-CoA reductase inhibitor (statin) and aortic valve calcium. *Lancet* 2002;359:1125-6.
25. Bellamy MF, Pellikka PA, Klarich KW, Tajik AJ, Enriquez-Sarano M. Association of cholesterol levels, hydroxymethylglutaryl coenzyme-A reductase inhibitor treatment, and progression of aortic stenosis in the community. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1723-30.
26. Rosenhek R, Rader F, Loho N, et al. Statins but not angiotensin-converting enzyme inhibitors delay progression of aortic stenosis. *Circulation* 2004;110:1291-5.
27. Cowell SJ, Newby DE, Prescott RJ, et al. A randomized trial of intensive lipid-lowering therapy in calcific aortic stenosis. *N Engl J Med* 2005;352:2389-97.
28. Rosenhek R. Statins for aortic stenosis. *N Engl J Med* 2005;352:2441-3.

Réunion scientifique à venir

29 octobre 2005 au 1 novembre 2005

6th International Congress on Coronary Artery Disease – From Prevention to Intervention

Istanbul, Turkey

Renseignements : ICCAD6 Secretariat

Tél : 41-229-080-488

Fax : 41-227-322-850

Courriel : coronary@kenes.com

3 au 5 novembre 2005

Cardiology in Primary Care

Atlanta, GA

Renseignements : Office of Continuing Medical Education

Tél : 404-727-5695/404-727-5695

Fax : 404-727-5667

Courriel : cme@emory.edu

13 au 15 novembre 2005

Réunion scientifique 2005 de l'AHA

Dallas, Tx

Renseignements : Tél. : (214) 570-5935 ou (888) 242-2453

Fax : (214) 706-5262

Courriel : sessions@heart.org

11 au 14 mars 2006

55th Annual Scientific Session of the American College of Cardiology

Atlanta, Georgia

Renseignements : Tél. : 1 800 650-6870

Website: <http://www.acc.org/>

2006ann_meeting/registration/
registration.htm

Les avis de changement d'adresse et les demandes d'abonnement *Cardiologie – Conférences Scientifiques* doivent être envoyés par la poste à l'adresse B.P. 310, Station H, Montréal (Québec) H3G 2K8 ou par fax au (514) 932-5114 ou par courrier électronique à l'adresse info@snellmedical.com. Veuillez vous référer au bulletin *Cardiologie – Conférences Scientifiques* dans votre correspondance. Les envois non distribuables doivent être envoyés à l'adresse ci-dessus. Poste-publications #40032303

La version française a été révisée par le Dr George Honos, Montréal.

L'élaboration de cette publication a bénéficié d'une subvention à l'éducation de

Novartis Pharma Canada Inc.

© 2005 Division de Cardiologie, Hôpital St. Michael, Université de Toronto, seule responsable du contenu de cette publication. Éditeur : SNELL Communication Médicale Inc. en collaboration avec la Division de Cardiologie, Hôpital St. Michael, Université de Toronto. *Cardiologie – Conférences scientifiques* est une marque déposée de SNELL Communication Médicale Inc. Tous droits réservés. L'administration des traitements décrits ou mentionnés dans *Cardiologie – Conférences scientifiques* doit toujours être conforme aux renseignements thérapeutiques approuvés au Canada. SNELL Communication Médicale Inc. se consacre à l'avancement de la formation médicale continue de niveau supérieur.