

## Un nouveau type de traitement médical pourrait mener à la régression de la sténose valvulaire aortique

David Busseuil, Eric Rhéaume, Jean-Claude Tardif

Centre de recherche,  
Institut de Cardiologie de Montréal,  
5000, rue Bélanger,  
Montréal (Québec), H1T 1C8 Canada.  
[dbusseuil@yahoo.com](mailto:dbusseuil@yahoo.com)  
[eric.rheaume@icm-mhi.org](mailto:eric.rheaume@icm-mhi.org)  
[jean-claude.tardif@icm-mhi.org](mailto:jean-claude.tardif@icm-mhi.org)

► La sténose valvulaire aortique est la pathologie valvulaire cardiaque la plus répandue dans les pays développés [1]. Cette pathologie est caractérisée par un rétrécissement de l'ouverture de la valve aortique qui sépare le ventricule gauche de l'aorte ascendante ; une différence de pression sanguine entre le ventricule gauche et l'aorte ascendante s'installe alors, risquant d'entraîner une insuffisance cardiaque dangereuse pour le patient. Les principaux symptômes d'une sténose aortique sévère sont l'intolérance à l'effort, l'angine et la syncope. Sa fréquence chez les personnes âgées de plus de 65 ans est de 2 % à 4 %. La sténose aortique entraîne généralement une morbidité importante en moins de 5 ans si elle n'est pas traitée, c'est pourquoi la chirurgie cardiaque de remplacement de la valve reste la thérapie la plus courante [2]. Cette chirurgie cardiaque est très lourde pour le patient, puisqu'elle exige le plus souvent

l'ouverture de la cage thoracique et une intervention à cœur ouvert. Les données histopathologiques expérimentales et cliniques suggèrent que la sténose valvulaire aortique calcifiée est un processus pathologique actif avec dépôts de lipoprotéines, inflammation et calcification des feuillets [1]. Bien qu'il y ait quelques similitudes entre la sténose aortique et l'athérosclérose, leur pathophysiologie et leur traitement diffèrent de manière significative. Deux études cliniques ont suggéré que des infusions de HDL (*high-density lipoprotein*) reconstituées pourraient induire une amélioration rapide de l'athérosclérose coronaire [3, 4]. Chez l'animal, l'apolipoprotéine AI (ApoA-I) Milano complexée à des phospholipides mobilise rapidement le cholestérol et réduit la plaque athérosclérotique [5]. L'ApoA-I est une composante structurale des HDL, cette particularité lui confère plusieurs de ses effets bénéfiques, notamment l'amélioration du transport

inverse de cholestérol [6]. Puisque les HDL ont des propriétés anti-inflammatoires et favorisent le transport inverse du cholestérol, nous avons émis l'hypothèse qu'une thérapie fondée sur les HDL pourrait également entraîner la régression de la sténose valvulaire aortique.

### La sténose valvulaire aortique calcifiée peut régresser

Le travail récent de notre laboratoire a porté sur la capacité d'un peptide mimétique de l'ApoA-I de provoquer une régression de la sténose valvulaire aortique calcifiée [7]. Nous avons utilisé un modèle de lapin précédemment décrit [8] dans lequel une diminution significative de la surface d'ouverture de la valve aortique est couplée à la présence de calcifications (obtenue par un régime enrichi en cholestérol 0,5 % + vitamine D<sub>2</sub> dans l'eau de boisson), ce qui permet de reproduire les conditions observées en clinique. Dès

7 jours après le début du traitement avec le peptide mimétique de l'ApoA-I, nous avons observé par échocardiographie une augmentation de la surface d'ouverture de la valve aortique, pour atteindre une amélioration maximale à 14 jours. La surface d'ouverture de la valve aortique à la fin des infusions du peptide mimétique de l'ApoA-I ( $23,8 \pm 3,1 \text{ mm}^2$ ) est presque revenue à sa valeur normale d'avant le début du régime hypercholestérolémique pour induire la sténose aortique ( $24,7 \pm 3,9 \text{ mm}^2$ ). L'épaisseur de la valve aortique a été réduite de 21 % après seulement 14 jours de traitement avec le peptide ( $0,094 \pm 0,034 \text{ cm}$  au début du traitement vs  $0,075 \pm 0,033 \text{ cm}$  à la fin du traitement) tandis qu'elle est restée inchangée chez les témoins ( $P = 0,0006$ ). L'analyse histologique des coupes de valves aortiques a montré que les infusions du peptide mimétique de l'ApoA-I ont entraîné une réduction de la surface de lésion autour de la base du feuillet valvulaire (Figure 1).

Une telle réduction de la quantité des calcifications valvulaires est significative. Nous suggérons donc que ce traitement pourrait

être éventuellement appliqué en clinique étant donné que la sténose aortique calcifiée des personnes âgées est la forme la plus répandue dans les pays développés.

### Exploration du mécanisme d'action du peptide mimétique de l'ApoA-I

Le peptide mimétique de l'ApoA-I complexé avec des phospholipides utilisé dans notre étude a montré sa capacité à mobiliser le cholestérol dans des études précliniques et est également capable d'élever les taux circulants de HDL-cholestérol chez les patients [9]. Dans notre étude, les taux de cholestérol total circulant élevés chez les lapins traités avec le peptide ( $17,57 \pm 10,32 \text{ mM}$ , observés après 2 semaines de traitement) indiquent probablement une augmentation de la mobilisation du cholestérol tissulaire. Nous avons également montré après coloration avec le filipin une diminution de l'intensité de la fluorescence du cholestérol libre présent dans la surface luminale des lésions valvulaires, qui pourrait être le résultat d'un plus grand flux de cholestérol aux lipoprotéines circulantes induit par

le peptide. Compte tenu du fait que les taux plasmatiques de cholestérol étaient très élevés tout au long de l'étude ( $20,46 \pm 3,52$  et  $20,13 \pm 5,18 \text{ mM}$  au début du traitement,  $13,78 \pm 6,24$  et  $17,57 \pm 10,32 \text{ mM}$  à la fin du traitement, respectivement dans les groupes témoin et traité,  $p = 0,470$ ), nous n'avons pas observé une présence moindre de macrophages, mais ce phénomène n'implique pas nécessairement que cet ApoA-I mimétique ne possède pas de propriétés anti-inflammatoires intrinsèques. Une thérapie plus prolongée aurait pour effet possible d'entraîner une diminution de la surface occupée par les macrophages dans ce contexte.

### En conclusion

Notre étude démontre que l'administration d'un peptide mimétique de l'ApoA-I entraîne la régression de la sténose valvulaire aortique expérimentale, ainsi qu'une diminution des calcifications. Ces résultats positifs justifient la nécessité de tester ce type de traitement chez les patients souffrant de cette pathologie. Si elle est obtenue de manière sécuritaire, la régression de la sténose aortique pourrait transformer l'approche clinique de cette pathologie, notamment en évitant une intervention chirurgicale lourde pour le patient. ♦

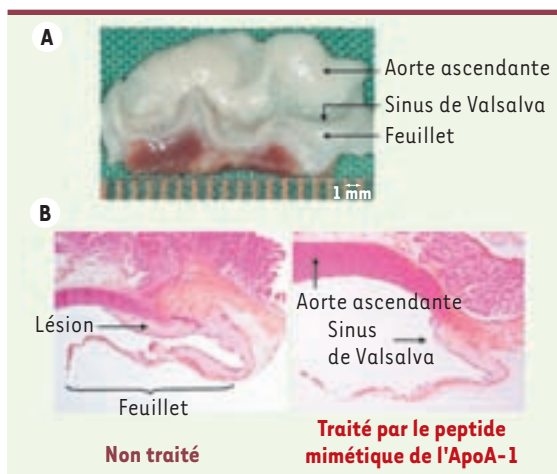
### A new type of medical treatment could lead to regression of aortic valve stenosis

### CONFLIT D'INTÉRÊT

Un brevet provisoire a été soumis concernant les résultats de cet article par l'Institut de Cardiologie de Montréal et Dr Tardif est cité comme auteur.

### RÉFÉRENCES

1. Freeman RV, Otto CM. Spectrum of calcific aortic valve disease: pathogenesis, disease progression, and treatment strategies. *Circulation* 2005; 111: 3316-26.
2. Carabello BA. Aortic stenosis. *N Engl J Med* 2002; 346: 677-82.
3. Nissen SE, Tsunoda T, Tuzcu EM, et al. Effect of recombinant ApoA-I Milano on coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 2292-300.
4. Tardif JC, Grégoire J, L'Allier PL, et al. Effects of reconstituted high-density lipoprotein infusions on coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 297: 1675-82.
5. Shah PK, Yano J, Reyes O, et al. High-dose recombinant apolipoprotein A-I (milano) mobilizes tissue cholesterol and rapidly reduces plaque lipid and macrophage content in apolipoprotein e-deficient mice. Potential implications for acute plaque stabilization. *Circulation* 2001; 103: 3047-50.
6. Meyers CD, Kashyap ML. Pharmacologic augmentation of high-density lipoproteins: mechanisms of currently available and emerging therapies. *Curr Opin Cardiol* 2005; 20: 307-12.
7. Busseuil D, Shi Y, Mecteau M, et al. Regression of aortic valve stenosis by ApoA-I mimetic peptide infusions in rabbits. *Br J Pharmacol* 2008; 154: 765-73.
8. Drolet MC, Arsenault M, Couet J. Experimental aortic valve stenosis in rabbits. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1211-7.
9. Khan M, Lalwani ND, Drake SL, et al. Single-dose intravenous infusion of ETC-642, a 22-Mer ApoA-I analogue and phospholipids complex, elevates HDL-C in atherosclerosis patients. *Circulation* 2003; 108 (suppl IV): 563-4.



**Figure 1. Valve aortique de lapin après régime hypercholestérolémique.** **A.** On observe des dépôts lipidiques (relief blanchâtre) importants dans l'aorte ascendante, les sinus de Valsalva et les feuillets. Le tissu rouge situé sous les feuillets correspond au ventricule gauche. **B.** Sections longitudinales colorées avec haemaloxilyn-phloxin-safran de valves aortiques de lapins. Gauche : lapin non traité. Droite : lapin traité par un peptide mimétique de l'ApoA-I. La surface de lésion (tissu rose pâle) était moins importante dans la valve aortique des animaux traités.