

Remodelage de la matrice extracellulaire dans les valves atteintes de sténose aortique

Najlah Kochtebane^{1, 2}, Christine Choqueux¹, Jean-Baptiste Michel¹ et Marie-Paule Jacob¹

¹ INSERM UMR 698, Hématologie, Bio-Ingénierie et Remodelage Cardiovasculaire, Université Paris 7 Denis Diderot, Hôpital Bichat-Claude Bernard, 46 rue Henri Huchard, 75877 Paris Cedex 18, France

² Laboratoire de Biochimie Unité de Recherche 02/UR/09-01, Institut Supérieur de Biotechnologie, Université de Monastir, 5000 Monastir, Tunisie

Auteur correspondant : Marie-Paule Jacob, marie-paule.jacob-lenet@inserm.fr

Reçu le 20 janvier 2012

Résumé – La sténose aortique est la valvulopathie la plus commune dans les pays occidentaux ; sa prévalence augmente avec l'âge, affectant environ 4 % de la population âgée de plus de 85 ans. La sténose aortique est caractérisée non seulement par des phénomènes de calcification, d'infiltration de cellules inflammatoires, de dépôts lipidiques et de néoangiogénèse mais aussi par un remodelage tissulaire et matriciel important. La valve aortique normale est composée de trois couches caractéristiques distinctes, la *fibrosa*, la *spongiosa* et la *ventricularis*, dont les composants majeurs sont la matrice extracellulaire (MEC) et les cellules mésenchymateuses qui la produisent. Les collagènes, les protéoglycanes et les fibres élastiques sont les composants matriciels valvulaires principaux. La MEC n'est pas statique ; certains de ses composants sont constamment synthétisés et dégradés. La dégradation de la MEC est impliquée dans différents processus physiologiques et pathologiques, elle dépend de différents types de protéases. Les sérine-protéases dont les enzymes du système fibrinolytique, et plus spécifiquement la plasmine, et les métalloprotéinases matricielles sont des acteurs importants de protéolyse de la MEC, capable de perturber les interactions cellules-matrice. Dans cette revue, nous résumons les changements qui se produisent dans la MEC des valves atteintes de sténose aortique lors du remodelage qui impliquent principalement les enzymes du système fibrinolytique et les métalloprotéinases matricielles.

Mots clés : Sténose aortique / métalloprotéinases matricielles / système fibrinolytique / matrice extracellulaire

Abstract – Aortic stenosis and extracellular matrix remodeling.

Valvular heart diseases represent an important public health burden. With the decrease in the incidence of rheumatic heart disease, calcific aortic stenosis has now become the most common valvular disease in Western countries. Its prevalence increases with age, such that it affects about 4% of the elderly population and it is the most common motive for valve replacement. Several tissue abnormalities were observed in aortic valves from patients suffering from aortic stenosis: presence of large calcium deposits, inflammatory cells, lipids, and neocapillaries as well as extracellular matrix remodeling. The aortic valves show three characteristic layers: the *fibrosa* composed mainly of collagen bundles, the *spongiosa* which consists of a proteoglycan matrix, and the *ventricularis* which contains several elastic lamellae. The components of the extracellular matrix are synthesized by valvular mesenchymal cells. The turn-over of collagen and elastic fibers is low; the other macromolecules are more rapidly synthesized and hydrolysed. Serine proteases such as enzymes of the fibrinolytic system and matrix metalloproteinases play a role in the remodeling of the extracellular matrix. The hydrolysis of adhesive proteins, such as

fibronectin, by plasmin triggers the apoptosis of valvular (myo)fibroblasts, a biological process named anoikis. Cellular events and extracellular matrix remodeling thus participate to the evolution of aortic valves towards aortic stenosis.

Key words: Aortic stenosis / matrix metalloproteinases / fibrinolytic system / extracellular matrix

La sténose aortique

La sténose aortique (SA), appelée également rétrécissement aortique calcifié (RAC), est une valvulopathie cardiaque qui altère le fonctionnement de la valve aortique. Elle est définie comme une réduction de la surface de la valve aortique normale. Avec la diminution de l'incidence des cardiopathies rhumatismales, la SA dégénérative est devenue la valvulopathie la plus commune dans les pays occidentaux (Iung *et al.*, 2003 ; Nkomo *et al.*, 2006). Elle est associée à une morbidité et une mortalité importantes. Sa prévalence augmente avec l'âge, telle qu'elle affecte environ 4 % de la population âgée de plus de 85 ans.

Le traitement actuel pour les valves atteintes de SA est un remplacement valvulaire chirurgical (Cowell *et al.*, 2004) avec des prothèses mécaniques ou biologiques. En fait, comme il n'y a pas de traitement médical disponible pour la SA, la chirurgie représente le seul traitement possible.

Les mécanismes physiopathologiques sous-jacents à la calcification des valves aortiques ne sont pas encore complètement élucidés (Freeman & Otto, 2005 ; O'Brien, 2006 ; Goldberg *et al.*, 2007). Pendant longtemps, on a cru que le mécanisme de la calcification des valves aortiques était un simple processus dégénératif avec accumulation passive de cristaux de calcium dans les cuspidés valvulaires. Toutefois, des données récentes suggèrent qu'il s'agit d'un processus cellulaire actif qui se développe dans les cuspidés.

Les valves cardiaques pathologiques et, en particulier, les valves atteintes de SA sont caractérisées par des modifications importantes qui surviennent dans l'organisation, la composition et les propriétés mécaniques de la matrice extracellulaire (MEC) de la valve (Chen & Simmons, 2011). Ainsi dans la valve pathologique se manifestent des processus actifs de remodelages tissulaire et matriciel pathologiques, distincts mais voisins par certains aspects de l'athérosclérose (Otto *et al.*, 1994 ; Chan, 2003 ; Fondard *et al.*, 2005).

Au niveau tissulaire, les cuspidés pathologiques montrent une infiltration des cellules inflammatoires (principalement des plasmocytes, des macrophages et des lymphocytes T (Otto *et al.*, 1994 ; O'Brien *et al.*,

1996 ; Olsson *et al.*, 1999 ; Mohler *et al.*, 2001 ; Mazzone *et al.*, 2004 ; Kaden *et al.*, 2005), des zones de nécrose, un stress oxydatif élevé (Lieberman *et al.*, 2008 ; Miller *et al.*, 2008), la présence de cytokines inflammatoires (Jian *et al.*, 2003 ; Kaden *et al.*, 2005) et de la néoangiogenèse (Soini *et al.*, 2003 ; Hakuno *et al.*, 2010). Elles sont aussi marquées par une prolifération cellulaire et un phénomène de calcification dystrophique important associé à des dépôts lipidiques (Otto *et al.*, 1994 ; Mohler *et al.*, 2001 ; Rajamannan *et al.*, 2003).

Au niveau matriciel, les valves atteintes de SA montrent aussi une fragmentation des fibres élastiques au niveau de la *ventricularis* et une désorganisation des fibres de collagènes à cause de la présence des nodules de calcification dans la *fibrosa*.

Ainsi, les principales caractéristiques biologiques observées dans ces valves aortiques atteintes de SA sont, d'une part, la calcification qui représente un processus pathologique lent mais progressif de la valve aortique (Freeman & Otto, 2005 ; Goldberg *et al.*, 2007) et d'autre part, un considérable remodelage matriciel et tissulaire. Le remodelage de la MEC est impliqué dans différents processus physiologiques et pathologiques et dépend de différents types de protéases. Dans cette revue, nous résumerons les changements qui se produisent dans la MEC des valves pathologiques, impliquant principalement les enzymes du système fibrinolytique d'une part et les métalloprotéinases matricielles (MMP pour *matrix metalloproteinases*) d'autre part.

La matrice extracellulaire de la valve aortique

La MEC est définie comme un réseau de macromolécules sécrétées par les cellules et qui remplit l'espace extracellulaire. La composition de la matrice sécrétée dépend du type cellulaire et de son état de différenciation. Les macromolécules de la MEC peuvent être décrites en quatre grandes familles : les collagènes, l'élastine, composant majeur des fibres élastiques, les protéoglycanes et les glycoprotéines de structure (Jacob, 2003).

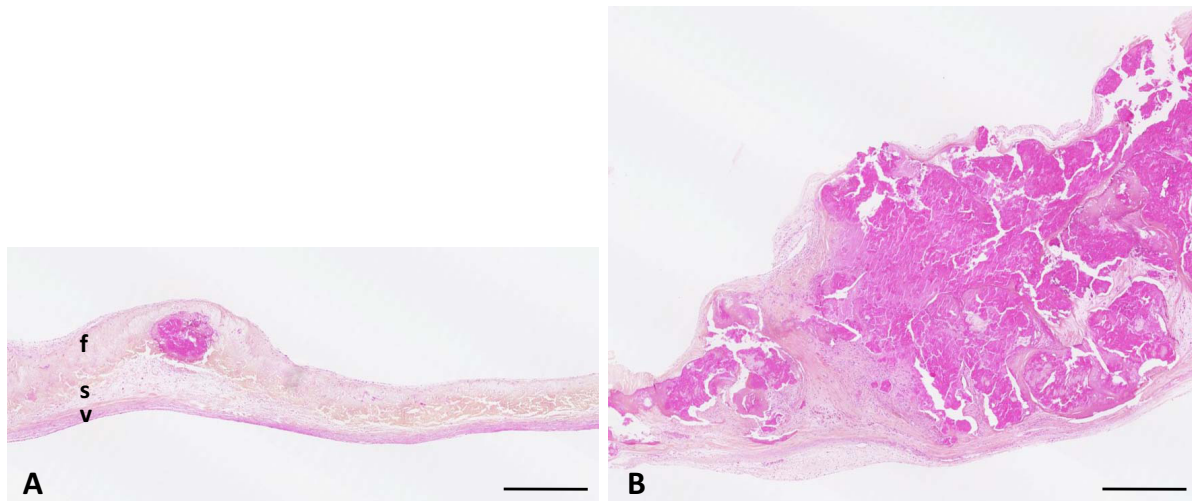


Fig. 1. (A) Valve aortique avec un point de calcification. f, *fibrosa* ; s, *spongiosa* ; v, *ventricularis*. (B) Valve aortique intensément calcifiée. Coloration Hématoxyline-Phloxine-Safran. Barre : 0,5 mm.

Ces molécules interagissent entre elles pour former un réseau multimoléculaire complexe dans l'espace extracellulaire ; c'est dans ce réseau que s'organise la communication intercellulaire. L'organisation en réseau de la MEC permet le maintien de l'intégrité du tissu et lui confère ses propriétés biomécaniques. La MEC joue un rôle essentiel dans le contrôle du comportement cellulaire et fournit une charpente solide pour l'adhésion cellulaire et le développement tissulaire (Hynes & Zhao, 2000). Elle constitue également la première barrière contre la migration cellulaire lors de la croissance tumorale, la métastase et l'angiogenèse. Les protéines de la MEC interagissent avec des récepteurs liés au cytosquelette et régulent ainsi la morphologie et la migration cellulaire mais des études récentes ont montré que les protéines de la MEC participent aussi à la régulation de la prolifération et de la survie cellulaire (Michel, 2003). Enfin, l'ensemble de ces mécanismes est régulé par des protéases spécifiques qui dégradent la MEC ; celle-ci n'est donc pas un ensemble figé de macromolécules, mais plutôt un complexe dynamique. À l'état physiologique, la demi-vie des différentes macromolécules de la MEC dans les tissus est toutefois très variable, de quelques jours (fibronectine par exemple) à plusieurs dizaines d'années (élastine).

Les sigmoïdes de la valve aortique saine sont constituées de MEC et des cellules mésenchymateuses interstitielles qui la produisent. Elles sont couvertes d'une monocouche de cellules endothéliales, interface entre le sang et le tissu valvulaire. Les cellules valvulaires interstitielles sont des fibroblastes, avec une proportion variable de myofibroblastes.

La MEC de la valve (figure 1) diffère dans les trois couches caractéristiques de la cuspside valvulaire (McDonald *et al.*, 2002 ; Fondard *et al.*, 2005) :

- La *fibrosa*, située vers la face aortique, est essentiellement constituée de fibres de collagènes denses et parallèles (types I et III) (Latif *et al.*, 2005) et de fibroblastes (Fondard *et al.*, 2005). Elle est recouverte d'une fine couche élastique appelée *arterialis*, la séparant de l'endothélium. Les faisceaux de fibres de collagène dans la *fibrosa* fournissent résistance et rigidité à la valve pour maintenir la coaptation pendant la diastole.
- La *spongiosa* est la couche médiane de la valve. Elle est composée de protéoglycanes (PG) et de glycosaminoglycanes (GAG). Les PG les plus abondants dans la valve aortique sont le versicane, le biglycane et la décorine, ainsi que le hyaluronane, un GAG non sulfaté qui n'est pas associé à une protéine porteuse (Grande-Allen *et al.*, 2007). Les PG et GAG ont un rôle dans la viscoélasticité, la perméabilité et le dépôt de lipides. La *spongiosa* est aussi composée de fibres de collagènes et de (myo)fibroblastes dont le rôle est de synthétiser les éléments de la MEC tels que la fibronectine et le collagène de type I. Les myofibroblastes ont également des propriétés de contractilité. La *spongiosa* constitue un tissu spongieux qui confère aux cuspsides souplesse et plasticité.
- La *ventricularis* est composée principalement de fibres élastiques entrecroisées (Fondard *et al.*, 2005 ; Sack *et al.*, 2009). Elle possède également un revêtement de cellules endothéliales sur la face ventriculaire de la valve. Les fibres élastiques assurent

l'élasticité des cuspidés pendant les diastole et systole.

Remodelage de la MEC dans la valve atteinte de sténose aortique

La MEC des valves aortiques n'est pas statique ; comme pour toute autre molécule de l'organisme, chaque macromolécule de la MEC est constamment synthétisée et dégradée. Les vitesses de synthèse et de dégradation sont toutefois très variables d'une macromolécule à une autre. Les molécules d'élastine et de collagènes ont une demi-vie de plusieurs années (élastine : ~ 70 ans). Les glycoprotéines de structure sont renouvelées plus rapidement. La dégradation est assurée par des protéases. Cette dégradation de la MEC est impliquée dans différents processus physiologiques tels que la formation, la croissance et la cicatrisation tissulaires ou pathologiques comme la croissance tumorale, l'arthrite ou l'anévrisme. La dégradation de la MEC dépend de différents types de protéases (Jacob, 2003).

Les protéases sont des enzymes capables de catalyser l'hydrolyse des chaînes peptidiques. Elles sont classées en deux catégories : les exopeptidases et les endopeptidases. Les exopeptidases dégradent les séquences terminales des protéines, libérant ainsi quelques acides aminés, tandis que les endopeptidases s'attaquent aux régions internes des protéines. Les endopeptidases sont les principales enzymes dégradant les protéines de la MEC des valves atteintes de SA. Elles sont classées en fonction du mécanisme de la dégradation et de leur site d'activité. On dénombre quatre familles d'endopeptidases (Barrett, 1994, 1995) ; les cystéine-protéases, les aspartate-endopeptidases, les sérine-protéases et les métalloprotéases. Les cystéine-protéases et les aspartate-endopeptidases sont essentiellement actives à pH acide et jouent plutôt un rôle dans la digestion protéique intracellulaire (Owen & Campbell, 1999). Les sérine-protéases, dont les enzymes du système fibrinolytique, et les métalloprotéases, dont les MMP, semblent être les plus impliquées dans le remodelage matriciel.

Dans les valves atteintes de SA, la balance entre les protéases et leurs inhibiteurs est perturbée, impliquant ainsi un remodelage de la MEC, étroitement lié au déséquilibre entre synthèse et dégradation.

Implication des enzymes du système fibrinolytique dans le remodelage de la MEC des valves

Une cause importante de protéolyse de la MEC réside dans le système d'activation du plasminogène. Ce

système est impliqué dans de nombreuses situations physiologiques et pathologiques telles que la fibrinolyse (Lijnen, 2001a), l'inflammation et l'immunité (Mondino & Blasi, 2004), le remodelage tissulaire (Bobik & Tkachuk, 2003), la migration cellulaire (Ellis & Murphy, 2001), l'angiogenèse (Pepper, 2001), l'adhérence cellulaire (Wei *et al.*, 1994), la plasticité neuronale (Fernandez-Monreal *et al.*, 2004 ; Yepes & Lawrence, 2004), l'invasion tumorale (Sidenius & Blasi, 2003) et l'apoptose cellulaire (Meilhac *et al.*, 2003 ; Kochtebane *et al.*, 2010). Agent important de protéolyse de la MEC, le système d'activation du plasminogène est capable de perturber les interactions cellules-matrice et représente donc un mécanisme potentiel d'induction de l'apoptose induite par la perte d'adhérence cellulaire (Meilhac *et al.*, 2003 ; Michel, 2010).

La plupart de ces fonctions reposent sur la conversion d'une pro-enzyme, le plasminogène, en plasmine, une protéase à sérine caractérisée par un site actif comprenant la triade catalytique composée des acides aminés sérine, acide aspartique et histidine. Cette activation est assurée par les activateurs du plasminogène : l'activateur de type tissulaire (t-PA) et l'activateur de type urokinase (u-PA), eux aussi des protéases à sérine. L'activation du plasminogène est conditionnée par l'interaction du plasminogène avec ses activateurs au niveau d'une surface d'activation représentée par la fibrine, la membrane cellulaire ou la MEC. La plasmine générée est une protéase à large spectre capable de dégrader directement la fibrine et, directement ou indirectement, certaines protéines de la MEC. *In vitro*, Bonnefoy & Legrand ont démontré que la plasmine permettait une dégradation péricellulaire de la fibronectine et de la thrombospondine (2000) ; en dégradant le *latency-associated peptide* (LAP) associé au TGF- β , la plasmine participe également à l'activation de la forme latente de TGF- β . Cette sérine-protéase peut aussi dégrader la laminine mais ne peut dégrader les collagènes (Liotta *et al.*, 1981). Indirectement, la plasmine peut dégrader les collagènes et d'autres composants de la MEC, en activant certaines MMP.

La plasmine est capable aussi de cliver des protéines à la surface cellulaire et d'activer des précurseurs inactifs dont la pro-urokinase, des facteurs de croissance, ainsi que les MMP, deuxième source importante d'activité protéolytique extracellulaire (Castellino & Ploplis, 2005). Le système d'activation du plasminogène peut être inhibé, tant au niveau des activateurs du plasminogène qu'au niveau de la plasmine, par des inhibiteurs de protéases à sérine (serpines) : les inhibiteurs des activateurs du plasminogène (PAI pour *plasminogen activator inhibitor*) et l' α_2 -antiplasmine (α_2 -AP) respectivement.

Les enzymes du système fibrinolytique et principalement la plasmine sont impliquées dans le remodelage de la MEC en dégradant des protéines matricielles telles que la vitronectine, la laminine et la fibronectine (Liotta *et al.*, 1981 ; Chain *et al.*, 1991 ; Meilhac *et al.*, 2003), ce qui induit une perte des interactions cellules-MEC.

Dans les valves, nous avons montré récemment (Kochtebane *et al.*, 2010) que le système d'activation du plasminogène est un agent de protéolyse péricellulaire capable de perturber les interactions cellules valvulaires-matrice, et constitue donc un mécanisme d'induction de l'apoptose induite par dégradation des protéines d'adhésion et perte d'adhérence cellulaire.

Les différentes enzymes du système fibrinolytique (plasminogène/plasmine, u-PA et t-PA) sont toutes présentes dans les trois couches de la valve, *fibrosa*, *spongiosa* et *ventricularis*, et sont concentrées sur les cellules valvulaires mésenchymateuses. Les (myo)fibroblastes valvulaires en culture expriment à la fois les deux activateurs u-PA et t-PA et activent le plasminogène en plasmine. Nous avons clairement démontré que seul l'u-PA active le plasminogène puisque le t-PA se trouve essentiellement complexé à l'inhibiteur PAI-1. La génération de plasmine se produit à la surface des cellules valvulaires et elle est dépendante de la concentration du plasminogène et du temps d'incubation. La formation de la plasmine péricellulaire induit la protéolyse de la glycoprotéine matricielle, la fibronectine, provoquant ainsi la rétraction et le détachement des cellules valvulaires et leur entrée en apoptose (Kochtebane *et al.*, 2010). Nous avons ainsi montré pour la première fois le rôle potentiel des enzymes du système fibrinolytique dans le remodelage du tissu valvulaire.

Implication des métalloprotéinases matricielles dans le remodelage de la MEC des valves

Les MMP sont des protéases extracellulaires solubles ou liées à la membrane cellulaire, caractérisées par un site actif dont l'action catalytique nécessite un atome de zinc. Une autre de leurs caractéristiques est qu'elles sont synthétisées sous forme de zymogènes. Les MMP sont produites par différents types cellulaires incluant les macrophages, les cellules vasculaires (les cellules musculaires lisses et endothéliales produisant la MMP-2 de façon constitutive), les lymphocytes T (Montgomery, Sabzevari & Reisfeld, 1993), les neutrophiles et les cellules nerveuses. Certaines d'entre elles (les MMP-3, -9, -12 et -13) (Lijnen, 2001b) sont activables directement par la plasmine qui clive un

propeptide d'environ 10 kDa. Une fois activées, les MMP participent à de nombreux phénomènes physiologiques et pathologiques, en partie *via* la dégradation de la MEC qui peut s'accompagner d'une libération de facteurs solubles. Bien que la protéolyse de la MEC apparaisse comme la fonction principale des MMP, elles possèdent également d'autres substrats dont elles régulent les activités biologiques. À titre d'exemples, elles clivent notamment l'u-PA dont elles abolissent l'interaction avec u-PAR (Ugwu *et al.*, 1998) et le plasminogène et génèrent ainsi l'angiostatine (Lijnen *et al.*, 1998). À travers toutes leurs actions et en association avec d'autres protéases, dont le système d'activation du plasminogène, les MMP participent à de nombreux processus physiologiques et pathologiques tels que le remodelage tissulaire, l'inflammation, la différenciation, la prolifération et la migration cellulaires (Nagase & Woessner, 1999), la plasticité neuronale (Dzwonek *et al.*, 2004), l'angiogenèse (Cornelius *et al.*, 1998), la croissance et la dissémination tumorale (Nelson *et al.*, 2000) et la mort cellulaire (Schedin *et al.*, 2000 ; Jourquin *et al.*, 2003). Ainsi, les fonctions des MMP vont bien au-delà d'une simple destruction de la MEC (McCawley & Matrisian, 2001). Comme les sérine-protéases, les MMP possèdent des inhibiteurs spécifiques. Dans les tissus, l'activité protéolytique des MMP est contrôlée par quatre inhibiteurs tissulaires spécifiques, les TIMP (*tissue inhibitors of matrix metalloproteinases*) ; dans le plasma, les MMP peuvent également être inhibées par l' α 2-macroglobuline (Jiang *et al.*, 2002).

L'implication du système MMP (MMP-2, MMP-9, MMP-3 et MMP-7) / TIMP (TIMP-1 et TIMP-2) dans le remodelage de la MEC dans les valves pathologiques a été étudié par Fondard *et al.* (2005). En effet, les analyses histologiques des valves pathologiques ont montré que celles-ci sont caractérisées par un important remodelage de la MEC au niveau des différentes couches des cuspidés valvulaires. On observe donc une fibrose dense (Mazzone *et al.*, 2004) avec une désorganisation des fibres de collagènes dans la *fibrosa* (Satta *et al.*, 2002 ; Fondard *et al.*, 2005). Cette désorganisation et fragmentation des fibres de collagènes est due à l'augmentation du remodelage médié par l'activité élevée des MMP (MMP-1, -2, -3, -9) (Satta *et al.*, 2003 ; Kaden *et al.*, 2004, 2005 ; Fondard *et al.*, 2005) et des cathepsines (Helske *et al.*, 2006a, 2006b ; Aikawa *et al.*, 2009). Les (myo)fibroblastes valvulaires synthétisent eux-mêmes la MMP-2, les TIMP-1 et TIMP-2. L'activité de la MMP-2 sécrétée par les cellules valvulaires en culture augmente en présence des cytokines inflammatoires interleukine-1 β et TNF- α , comme cela a été précédemment démontré pour les cellules musculaires lisses artérielles (Fondard *et al.*, 2005).

Les leucocytes (neutrophiles, monocytes et lymphocytes) synthétisent de petites quantités de MMP-2 (Fontaine *et al.*, 2002). La MMP-9 est concentrée dans les granules azurophiles des neutrophiles et est synthétisée, ainsi que la MMP-3, par les macrophages (Fontaine *et al.*, 2002). Ces MMP-3 et MMP-9 sont surexprimées par les valves atteintes de SA, confirmant l'état inflammatoire observé sur les coupes histologiques. L'étude de Kaden *et al.* (2005) a confirmé que les valves atteintes de SA sont marquées par une infiltration leucocytaire (macrophages), associée à une forte expression colocalisée de TNF- α et de MMP-1, tandis que le TIMP-1 reste inchangé. Le TNF- α stimule la prolifération des (myo)fibroblastes en culture et induit une augmentation de l'expression ainsi que l'activation de MMP-1 en fonction du temps, tandis que le TIMP-1 reste inchangé.

Dans les valves pathologiques, il y a aussi synthèse de nouvelles fibres de collagène mais celles-ci sont mal organisées (Eriksen *et al.*, 2006). Les fibres de collagène apparaissent également dans la *ventricularis* (Fondard *et al.*, 2005). Paradoxalement, il y a plus de TIMP-1 dans les valves pathologiques que dans les valves témoins (Fondard *et al.*, 2005). Ces valves, prélevées lors de l'acte chirurgical, sont bien sûr à un stade évolué de la pathologie. L'intense remodelage observé dans ces valves lors de l'analyse histologique indique toutefois qu'au moins localement (à proximité des cellules inflammatoires, par exemple) ou temporairement, il y a eu déséquilibre entre protéases et inhibiteurs, ce qui a permis la dégradation de la MEC.

Dans les valves pathologiques, les fibres d'élastine sont réduites dans la *ventricularis* ; elles sont de plus désorganisées et fragmentées (Hinton *et al.*, 2006). La diminution et la fragmentation des fibres d'élastine peuvent être attribuables à une augmentation de l'expression des protéases élastinolytiques, y compris la MMP-2 et la MMP-9, d'une part (Edep *et al.*, 2000 ; Jian *et al.*, 2001 ; Soini *et al.*, 2001 ; Satta *et al.*, 2003 ; Fondard *et al.*, 2005), et aux cathepsines S, K, V et G d'autre part (Helske *et al.*, 2006a, 2006b ; Aikawa *et al.*, 2009).

Conclusion

En conclusion, les enzymes du système fibrinolytique et principalement la plasmine ainsi que les MMP jouent un rôle important dans le remodelage matriciel et tissulaire des valves atteintes de SA. En effet, au niveau tissulaire, les (myo)fibroblastes des valves expriment les activateurs du plasminogène qui transforment le plasminogène en plasmine. D'autre part, ils sécrètent

différentes MMP telles que la MMP-2, de manière constitutive, et la MMP-1, lorsqu'ils sont stimulés par la cytokine TNF- α . Dans le contexte pathologique, les valves atteintes de SA sont caractérisées par une infiltration de cellules inflammatoires, dont les lymphocytes T, les plasmocytes et les macrophages, cellules inflammatoires qui synthétisent d'autres MMP telles que la MMP-3 et la MMP-9. Au-delà de leur fonction de dégradation des macromolécules de la matrice extracellulaire, la plasmine et les MMP participent à de nombreux autres processus biologiques qui contribuent à l'évolution de la sténose aortique : activation et/ou augmentation de la biodisponibilité des facteurs de croissance TGF- β , VEGF, bFGF, IGF, migration et prolifération cellulaire, ... (Visse & Nagase, 2003).

La dégradation des protéines d'adhésion par la plasmine induit l'apoptose des (myo)fibroblastes valvulaires. Les corps apoptotiques alors générés peuvent constituer des points localisés de calcification. Leur contribution dans le processus de calcification intense observée lors de la sténose aortique reste toutefois à démontrer.

Références

- Aikawa E., Aikawa M., Libby P., Figueiredo J.L., Rusanescu G., Iwamoto Y., Fukuda D., Kohler R.H., Shi G.P., Jaffer F.A., Weissleder R., Arterial and aortic valve calcification abolished by elastolytic cathepsin S deficiency in chronic renal disease. *Circulation*, 2009, 119, 1785–1794.
- Barrett A.J., Proteolytic enzymes: serine and cysteine peptidases. *Methods in Enzymology*, 1994, Academic Press, Toronto, 244.
- Barrett A.J., Proteolytic enzymes: aspartic and metallo peptidases. *Methods in Enzymology*, 1995, Academic Press, Toronto, 248.
- Bobik A., Tkachuk V., Metalloproteinases and plasminogen activators in vessel remodeling. *Curr Hypertens Rep*, 2003, 5, 466–472.
- Bonnefoy A., Legrand C., Proteolysis of subendothelial adhesive glycoproteins (fibronectin, thrombospondin, and von Willebrand factor) by plasmin, leukocyte cathepsin G, and elastase. *Thromb Res*, 2000, 98, 323–332.
- Castellino F.J., Ploplis V.A., Structure and function of the plasminogen/plasmin system. *Thromb Haemost*, 2005, 93, 647–654.
- Chain D., Kreizman T., Shapira H., Shaltiel S., Plasmin cleavage of vitronectin. Identification of the site and consequent attenuation in binding plasminogen activator inhibitor-1. *FEBS Lett*, 1991, 285, 251–256.
- Chan K.L., Is aortic stenosis a preventable disease? *J Am Coll Cardiol*, 2003, 42, 593–599.

- Chen J.H., Simmons C.A., Cell-matrix interactions in the pathobiology of calcific aortic valve disease: critical roles for matricellular, matricrine, and matrix mechanics cues. *Circ Res*, 2011, 108, 1510–1524.
- Cornelius L.A., Nehring L.C., Harding E., Bolanowski M., Welgus H.G., Kobayashi D.K., Pierce R.A., Shapiro S.D., Matrix metalloproteinases generate angiostatin: effects on neovascularization. *J Immunol*, 1998, 161, 6845–6852.
- Cowell S.J., Newby D.E., Boon N.A., Elder A.T., Calcific aortic stenosis: same old story? *Age Ageing*, 2004, 33, 538–544.
- Dzwonek J., Rylski M., Kaczmarek L., Matrix metalloproteinases and their endogenous inhibitors in neuronal physiology of the adult brain. *FEBS Lett*, 2004, 567, 129–135.
- Edep M.E., Shirani J., Wolf P., Brown D.L., Matrix metalloproteinase expression in nonrheumatic aortic stenosis. *Cardiovasc Pathol*, 2000, 9, 281–286.
- Ellis V., Murphy G., Cellular strategies for proteolytic targeting during migration and invasion. *FEBS Lett*, 2001, 506, 1–5.
- Eriksen H.A., Satta J., Risteli J., Veijola M., Vare P., Soini Y., Type I and type III collagen synthesis and composition in the valve matrix in aortic valve stenosis. *Atherosclerosis*, 2006, 189, 91–98.
- Fernandez-Monreal M., Lopez-Atalaya J.P., Benchenane K., Cacquevel M., Dulin F., Le Caer J.P., Rossier J., Jarrige A.C., Mackenzie E.T., Colloc'h N., Ali C., Vivien D., Arginine 260 of the amino-terminal domain of NR1 subunit is critical for tissue-type plasminogen activator-mediated enhancement of N-methyl-D-aspartate receptor signaling. *J Biol Chem*, 2004, 279, 50850–50856.
- Fondard O., Detaint D., Iung B., Choqueux C., Adle-Biassette H., Jarraya M., Hvass U., Couetil J.P., Henin D., Michel J.B., Vahanian A., Jacob M.P., Extracellular matrix remodelling in human aortic valve disease: the role of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors. *Eur Heart J*, 2005, 26, 1333–1341.
- Fontaine V., Jacob M.P., Houard X., Rossignol P., Plissomier D., Angles-Cano E., Michel J.B., Involvement of the mural thrombus as a site of protease release and activation in human aortic aneurysms. *Am J Pathol*, 2002, 161, 1701–1710.
- Freeman R.V., Otto C.M., Spectrum of calcific aortic valve disease: pathogenesis, disease progression, and treatment strategies. *Circulation*, 2005, 111, 3316–3326.
- Goldbarg S.H., Elmariah S., Miller M.A., Fuster V., Insights into degenerative aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 50, 1205–1213.
- Grande-Allen K.J., Osman N., Ballinger M.L., Dadlani H., Marasco S., Little P.J., Glycosaminoglycan synthesis and structure as targets for the prevention of calcific aortic valve disease. *Cardiovasc Res*, 2007, 76, 19–28.
- Hakuno D., Kimura N., Yoshioka M., Mukai M., Kimura T., Okada Y., Yozu R., Shukunami C., Hiraki Y., Kudo A., Ogawa S., Fukuda K., Periostin advances atherosclerotic and rheumatic cardiac valve degeneration by inducing angiogenesis and MMP production in humans and rodents. *J Clin Invest*, 2010, 120, 2292–2306.
- Helske S., Syvaranta S., Kupari M., Lappalainen J., Laine M., Lommi J., Turto H., Mayranpaa M., Werkkala K., Kovanen P.T., Lindstedt K.A., Possible role for mast cell-derived cathepsin G in the adverse remodelling of stenotic aortic valves. *Eur Heart J*, 2006a, 27, 1495–1504.
- Helske S., Syvaranta S., Lindstedt K.A., Lappalainen J., Oorni K., Mayranpaa M.I., Lommi J., Turto H., Werkkala K., Kupari M., Kovanen P.T., Increased expression of elastolytic cathepsins S, K, and V and their inhibitor cystatin C in stenotic aortic valves. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006b, 26, 1791–1798.
- Hinton R.B., Jr., Lincoln J., Deutsch G.H., Osinska H., Manning P.B., Benson D.W., Yutzey K.E., Extracellular matrix remodeling and organization in developing and diseased aortic valves. *Circ Res*, 2006, 98, 1431–1438.
- Hynes R.O., Zhao Q., The evolution of cell adhesion. *J Cell Biol*, 2000, 150, F89–96.
- Iung B., Baron G., Butchart E.G., Delahaye F., Gohlke-Barwolf C., Levang O.W., Tornos P., Vanoverschelde J.L., Vermeer F., Boersma E., Ravaud P., Vahanian A., A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J*, 2003, 24, 1231–1243.
- Jacob M.P., Extracellular matrix remodeling and matrix metalloproteinases in the vascular wall during aging and in pathological conditions. *Biomed Pharmacother*, 2003, 57, 195–202.
- Jian B., Jones P.L., Li Q., Mohler E.R., 3rd, Schoen F.J., Levy R.J., Matrix metalloproteinase-2 is associated with tenascin-C in calcific aortic stenosis. *Am J Pathol*, 2001, 159, 321–327.
- Jian B., Narula N., Li Q.Y., Mohler E.R., 3rd, Levy R.J., Progression of aortic valve stenosis: TGF-beta1 is present in calcified aortic valve cusps and promotes aortic valve interstitial cell calcification via apoptosis. *Ann Thorac Surg*, 2003, 75, 457–465; discussion 465–466.
- Jiang Y., Goldberg I.D., Shi Y.E., Complex roles of tissue inhibitors of metalloproteinases in cancer. *Oncogene*, 2002, 21, 2245–2252.
- Jourquin J., Tremblay E., Decanis N., Charton G., Hanessian S., Chollet A.M., Le Diguardher T., Khrestchatisky M., Rivera S., Neuronal activity-dependent increase of net matrix metalloproteinase activity is associated with MMP-9 neurotoxicity after kainate. *Eur J Neurosci*, 2003, 18, 1507–1517.
- Kaden J.J., Vocke D.C., Fischer C.S., Grobholz R., Brueckmann M., Vahl C.F., Hagl S., Haase K.K., Dempfle C.E., Borggreffe M., Expression and activity of matrix metalloproteinase-2 in calcific aortic stenosis. *Z Kardiol*, 2004, 93, 124–130.
- Kaden J.J., Dempfle C.E., Grobholz R., Fischer C.S., Vocke D.C., Kilic R., Sarikoc A., Pinol R., Hagl S., Lang S., Brueckmann M., Borggreffe M., Inflammatory regulation

- of extracellular matrix remodeling in calcific aortic valve stenosis. *Cardiovasc Pathol*, 2005, 14, 80–87.
- Kochtebane N., Choqueux C., Passefort S., Nataf P., Messika-Zeitoun D., Bartagi A., Michel J.B., Angles-Cano E., Jacob M.P., Plasmin induces apoptosis of aortic valvular myofibroblasts. *J Pathol*, 2010, 221, 37–48.
- Latif N., Sarathchandra P., Taylor P.M., Antoniow J., Yacoub M.H., Localization and pattern of expression of extracellular matrix components in human heart valves. *J Heart Valve Dis*, 2005, 14, 218–227.
- Liberman M., Bassi E., Martinatti M.K., Lario F.C., Wosniak J., Jr., Pomerantzeff P.M., Laurindo F.R., Oxidant generation predominates around calcifying foci and enhances progression of aortic valve calcification. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008, 28, 463–470.
- Lijnen H.R., Ugwu F., Bini A., Collen D., Generation of an angiotensin-like fragment from plasminogen by stromelysin-1 (MMP-3). *Biochemistry*, 1998, 37, 4699–4702.
- Lijnen H.R., Elements of the fibrinolytic system. *Ann N Y Acad Sci*. 2001a, 936, 226–236.
- Lijnen H.R., Plasmin and matrix metalloproteinases in vascular remodeling. *Thromb Haemost*, 2001b, 86, 324–333.
- Liotta L.A., Goldfarb R.H., Terranova V.P., Cleavage of laminin by thrombin and plasmin: alpha thrombin selectively cleaves the beta chain of laminin. *Thromb Res*, 1981, 21, 663–673.
- Mazzone A., Epistolato M.C., De Caterina R., Storti S., Vittorini S., Sbrana S., Gianetti J., Bevilacqua S., Glauber M., Biagini A., Tanganelli P., Neoangiogenesis, T-lymphocyte infiltration, and heat shock protein-60 are biological hallmarks of an immunomediated inflammatory process in end-stage calcified aortic valve stenosis. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 43, 1670–1676.
- McCawley L.J., Matrisian L.M., Matrix metalloproteinases: they're not just for matrix anymore! *Curr Opin Cell Biol*, 2001, 13, 534–540.
- McDonald P.C., Wilson J.E., McNeill S., Gao M., Spinelli J.J., Rosenberg F., Wiebe H., McManus B.M., The challenge of defining normality for human mitral and aortic valves: geometrical and compositional analysis. *Cardiovasc Pathol*, 2002, 11, 193–209.
- Meilhac O., Ho-Tin-Noe B., Houard X., Philippe M., Michel J.B., Angles-Cano E., Pericellular plasmin induces smooth muscle cell anoikis. *FASEB J*, 2003, 17, 1301–1303.
- Michel J.B., Anoikis in the cardiovascular system: known and unknown extracellular mediators. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, 23, 2146–2154.
- Miller J.D., Chu Y., Brooks R.M., Richenbacher W.E., Pena-Silva R., Heistad D.D., Dysregulation of antioxidant mechanisms contributes to increased oxidative stress in calcific aortic valvular stenosis in humans. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 52, 843–850.
- Mohler E.R., 3rd, Gannon F., Reynolds C., Zimmerman R., Keane M.G., Kaplan F.S., Bone formation and inflammation in cardiac valves. *Circulation*, 2001, 103, 1522–1528.
- Mondino A., Blasi F., uPA and uPAR in fibrinolysis, immunity and pathology. *Trends Immunol*, 2004, 25, 450–455.
- Montgomery A.M., Sabzevari H., Reisfeld R.A., Production and regulation of gelatinase B by human T-cells. *Biochim Biophys Acta*, 1993, 1176, 265–268.
- Nagase H., Woessner J.F., Jr., Matrix metalloproteinases. *J Biol Chem*, 1999, 274, 21491–21494.
- Nelson A.R., Fingleton B., Rothenberg M.L., Matrisian L.M., Matrix metalloproteinases: biologic activity and clinical implications. *J Clin Oncol*, 2000, 18, 1135–1149.
- Nkomo V.T., Gardin J.M., Skelton T.N., Gottdiener J.S., Scott C.G., Enriquez-Sarano M., Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet*, 2006, 368, 1005–1011.
- O'Brien K.D., Pathogenesis of calcific aortic valve disease: a disease process comes of age (and a good deal more). *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, 26, 1721–1728.
- O'Brien K.D., Reichenbach D.D., Marcovina S.M., Kuusisto J., Alpers C.E., Otto C.M., Apolipoproteins B, (a), and E accumulate in the morphologically early lesion of “degenerative” valvular aortic stenosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1996, 16, 523–532.
- Olsson M., Thyberg J., Nilsson J., Presence of oxidized low density lipoprotein in nonrheumatic stenotic aortic valves. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1999, 19, 1218–1222.
- Otto C.M., Kuusisto J., Reichenbach D.D., Gown A.M., O'Brien K.D., Characterization of the early lesion of “degenerative” valvular aortic stenosis. Histological and immunohistochemical studies. *Circulation*, 1994, 90, 844–853.
- Owen C.A., Campbell E.J., The cell biology of leukocyte-mediated proteolysis. *J Leukoc Biol*, 1999, 65, 137–150.
- Pepper M.S., Role of the matrix metalloproteinase and plasminogen activator-plasmin systems in angiogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2001, 21, 1104–1117.
- Rajamannan N.M., Subramaniam M., Rickard D., Stock S.R., Donovan J., Springett M., Orszulak T., Fullerton D.A., Tajik A.J., Bonow R.O., Spelsberg T., Human aortic valve calcification is associated with an osteoblast phenotype. *Circulation*, 2003, 107, 2181–2184.
- Sacks M.S., David Merryman W., Schmidt D.E., On the biomechanics of heart valve function. *J Biomech*, 2009, 42, 1804–1824.
- Satta J., Melkko J., Pollanen R., Tuukkanen J., Paakko P., Ohtonen P., Mennander A., Soini Y., Progression of human aortic valve stenosis is associated with tenascin-C expression. *J Am Coll Cardiol*, 2002, 39, 96–101.

- Satta J., Oiva J., Salo T., Eriksen H., Ohtonen P., Biancari F., Juvonen T.S., Soini Y., Evidence for an altered balance between matrix metalloproteinase-9 and its inhibitors in calcific aortic stenosis. *Ann Thorac Surg*, 2003, 76, 681–688; discussion 688.
- Schedin P., Strange R., Mitrenga T., Wolfe P., Kaeck M., Fibronectin fragments induce MMP activity in mouse mammary epithelial cells: evidence for a role in mammary tissue remodeling. *J Cell Sci*, 2000, 113, 795–806.
- Sidenius N., Blasi F., The urokinase plasminogen activator system in cancer: recent advances and implication for prognosis and therapy. *Cancer Metastasis Rev*, 2003, 22, 205–222.
- Soini Y., Satta J., Maatta M., Autio-Harmainen H., Expression of MMP2, MMP9, MT1-MMP, TIMP1, and TIMP2 mRNA in valvular lesions of the heart. *J Pathol*, 2001, 194, 225–231.
- Soini Y., Salo T., Satta J., Angiogenesis is involved in the pathogenesis of nonrheumatic aortic valve stenosis. *Hum Pathol*, 2003, 34, 756–763.
- Ugwu F., Van Hoef B., Bini A., Collen D., Lijnen H.R., Proteolytic cleavage of urokinase-type plasminogen activator by stromelysin-1 (MMP-3). *Biochemistry*, 1998, 37, 7231–7236.
- Visse R., Nagase H., Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry. *Circ Res*, 2003, 92, 827–839.
- Wei Y., Waltz D.A., Rao N., Drummond R.J., Rosenberg S., Chapman H.A., Identification of the urokinase receptor as an adhesion receptor for vitronectin. *J Biol Chem*, 1994, 269, 32380–32388.
- Yepes M., Lawrence D.A., New functions for an old enzyme: nonhemostatic roles for tissue-type plasminogen activator in the central nervous system. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2004, 229, 1097–1104.