



France: coût direct : 23 millions d'euros ; coût indirect est bien supérieur : arrêt de travail, perte de revenu, invalidité , etc.

- Coronaropathies: en tête : 115 000 infarctus / an en France, 3 000 000 de coronariens , coût direct 1 525 millions d'euros

- Accidents Vasculaires Cérébraux : 3e cause de mortalité, 100 000 AVC/an en France , et 50% sont liés à athérosclérose ; coût direct : &&(à millions d'euros

- Artériopathies des membres inférieurs: 1 à 3% des décès ; 500 000 pts en France

Les études épidémiologiques ont permis de définir des facteurs de risque.

## 2- ANA PATH

### 2 – 1 PAROI ARTERIELLE SAIN ( ext ---> int ) ( rappel....) ( Sch 3-4)

- adventice:

trousseaux de fibres collagènes, élastiques, et des protéoglycanes + CML et fibroblastes  
arrimage aux structures de voisinage;  
support pour vaisseaux sanguins (vasa vasorum ---> nourrir p ext de la média), lymphatiques et nerfs

- média:

la partie essentielle de la paroi; composée de couches fibro-musculaires concentriques  
unité lamellaire: lames élastiques ( fibres élastiques ) enserrant:  
cellules musculaires lisses ( CML)  
dans une matrice extracellulaire ( MEC) (associant collagène, élastine, et protéoglycanes)  
en proportions variables: artères élastiques: amortissement, régularisation du flux sanguin pulsé  
artères musculaires: vasomotricité

- intima:

sépare la média du sang circulant  
limitante élastique interne ( LEI )  
zone sous endothéliale ( ZSE ), normalement très fine; là se développera la plaque  
membrane basale  
endothélium: une couche de cellules endothéliales ( CE ) avec une surface luminale : antithrombogène et des espaces intercellulaires

*la fonction normale des CE: le plus important organe endocrine EDRF - NO, et PGI2 (Sch 5)*

- outre la présence et la séparation d' avec le sang
- inhiber l' adhésion et l' agrégation plaquettaire,
- prévenir la thrombose
- inhiber l' adhésion des leucocytes , des monocytes
- assurer une perméabilité sélective, en particulier aux lipoprotéines
- recevoir des messages ( mécaniques - shear stress-, circulants - humoraux, hormonaux-, ou nerveux) grâce à de multiples récepteurs,
- et agir comme 2e messenger ( fonction autocrine et paracrine ), en particulier vis à vis des CML:
  - vasodilatation : tonus vasodilatateur entretenu , disparaît si lésé,  
grâce à PGI2 et EDRF - assimilé maintenant au monoxyde d' azote NO  
mis en évidence par acétyl choline ( si lésé: moins de vasodilatation ou même vasoconstriction paradoxale, au niveau des artérioles)  
et à EDHF Endothelium derived hyperpolarizing factor
  - ou vasoconstriction grâce à EDCF- endothéline
  - effet trophique: modulation de la croissance des CML

### 2 – 2 LA PROGRESSION DES LESIONS

( classification de l'American Heart Association 1994- 1995 ) ( sch 6-8)

#### Lésions de type I et II: sont des remaniements normaux de l' intima observés dès l' enfance

Ils s' observent chez tous les sujets, de manière physiologique, et sont constitués dans les deux 1ères décades

-Type I : lésion initiale : épaissements de l' intima:

focaux ( excentriques )ou diffus, fibromusculaires

++ dans zones de courbure, bifurcation, branchements artériels,

accumulation dans ZSE de macrophages

et de macrophages remplis de gouttelettes lipidiques (cellules spumeuses )

isolés

++ monocytes

adhésion à l' endothélium  
diapédèse  
transformation en macrophages avec des récepteurs "éboueurs"  
qui se chargent de LDL oxydées et deviennent des cellules  
spumeuses

- **Type II** : *stries lipidiques*: 1ère lésion visible à l' oeil nu, à partir de la 1ère décennie  
macrophages et cellules spumeuses en couches  
cellules musculaires lisses migrées à travers la LEI, et chargées en lipides  
quelques dépôts de lipides extracellulaires, clairsemés

### Lésions de type III: Intermédiaires, préathéromateuses

Apparition de dépôts lipidiques extracellulaires dans les épaissements intimaux

### Lésions de type IV : La plaque athéromateuse simple

Elle semble se développer à partir des remaniements précédents, par augmentation et confluence des dépôts lipidiques. A partir du milieu de la 2e décennie

Elle entraîne une altération majeure de l' intima:

- au centre: coeur lipidique, athérome:  
noyau : cholestérol libre( 25%) ou estérifié (50%), phospholipides,  
+ débris cellulaires nécrotiques, + thrombus non organisés  
entouré de cellules spumeuses ( 2/3 macrophages, 1/3 CML)
- autour: anneau scléreux, (chape fibreuse, pour la partie côté lumière artérielle)  
CML ---> activation changement de phénotype ( contractile ---> sécrétant )  
migration à travers la LEI  
prolifération ( sous l' effet de facteurs multiples, tel le PDGF  
sécrétion d' une importante MEC
- disséminés dans la plaque: des T lymphocytes

La média est elle aussi modifiée: **remodelage adaptatif** (sch 9 – 10 )

amincie, atrophiée, elle tend à absorber la plaque dans l' épaisseur de la paroi  
développement de vasa vasorum qui pénètrent dans la média jusqu' à la base de la plaque

Macroscopiquement : pustule ± épaisse, ± absorbée par la paroi artérielle : une zone centrale contenant une bouillie graisseuse qui rétrécit ± la lumière artérielle, avec dans un premier temps un processus de compensation, par augmentation du diamètre artériel .

Ce remodelage, effet Glagov, explique que l' importance de la plaque est mal apprécié par l' artériographie.  
L' échographie endovasculaire l' évalue plus précisément.

### Lésions de type V : Fibroathérome

A partir du milieu de la 3e décennie

**Va** : le stade IV avec un anneau fibreux plus développé. La chape fibreuse est plus épaisse. Elle est formée par la prolifération des CML et des fibres collagènes. Il peut y avoir plusieurs coeurs lipidiques, séparés par des cloisons fibreuses.

Des dépôts de calcium peuvent calcifier la plaque : **Vb**

La fibrose peut représenter l'essentiel de la plaque : **Vc**

### Lésions de type VI : Lésions compliquées

**VIa** : ulcération, fissuration, érosion du capuchon fibreux ( sch 11-12)

*fissuration simple, ou fracture plus profonde, de la chape fibreuse, microscopique ou visible à l' oeil nu*

- d' une **plaque athéroscléreuse**

*pas très sténosante dans 3/4 des cas (le plus souvent mineure ( >1/2 < 50% réduction lumière, sur coronarographies successives);*

*mais vulnérable, devenue **instable***

*avec un capuchon fibreux peu épais, paucicellulaire et mécaniquement peu solide;*

*et un contenu lipidique mou, car abondant (>45%)*

*associée à une inflammation - locale ( macrophage s--->métalloprotéinases*

*----> facteur tissulaire*

*lymphocytes T )*

*- et générale ( CRP )*

*La fissuration survient volontiers au niveau de l' épaulement, c-à-d la jonction entre la paroi artérielle normale, et le*

### Capuchon fibreux

Le courant sanguin, les plaquettes et les protéines de la coagulation sont alors exposés au contenu de la plaque, très thrombogène, et en particulier au facteur tissulaire.  
Il s'y associe une vasoconstriction, et parfois un rétrécissement plus marqué lié à la dissection de la plaque.

4 conséquences possibles (Sch 13)

1e - pénétration du sang dans la plaque: hématome dans la plaque, dissection localisée ---> augmentation de la sténose ( et signe fonctionnel, angor, claudication, etc...)

2e - si rupture assez profonde:

embolies d'athérome ± thrombi : cristaux de cholestérol ± fibrine ± plaquettes (orteils pourpres, mésentère, rein...)

3e- formation d'un thrombus

4e - déclenchement de réactions cellulaires complexes ---> médiateurs ---> vasoconstriction et spasme Artériel aggravant la réduction de la lumière artérielle

**VIb** : hématome, hémorragie intraplaque sans fissuration, à partir des vasa vasorum

**VIc** : thrombose (sch 14)

Formation d'un thrombus

°processus normal de réparation... analogue au clou hémostatique, qui met en jeu

- d'abord les plaquettes: agrégation puis thrombus plaquettaire (insensible aux thrombolytiques)

- adhésion des plaquettes (facteur von Willebrand et glycoprotéine Ib)

- puis activation par collagène, thrombine, par les forces de cisaillement et les turbulences

- puis agrégation et liaison au fibrinogène et au facteur von Willebrand.

- puis la coagulation : thrombus fibrinoplaquettaire puis fibrino cruorique (sensible, mais cela peut remettre à nu le fond de la plaque et le processus recommence)

transformation en fibrine sous l'effet de la thrombine (facteur II) .

Celle-ci provient de l'activation de la coagulation, à partir du facteur tissulaire qui active le facteur VII.

Ainsi la formation d'un thrombus artériel est liée à l'activation et l'agrégation des plaquettes associée rapidement à l'activation parallèle de la coagulation.

Les deux processus sont intimement liés, car les plaquettes activées stimulent la coagulation et la thrombine produite par la coagulation est un activateur plaquettaire puissant.

De même les facteurs V, X, et von Willebrand (lié au facteur VIII), participent à l'agrégation plaquettaire et aussi à la voie intrinsèque de la coagulation.

°ce thrombus peut être facilité

par la sténose associée, ou le spasme

par les catécholamines

par une activation des facteurs de l'hémostase

par une déficience de facteurs de la fibrinolyse

°ce thrombus peut

---> emboliser

---> ou occlure

---> ou se stabiliser, s'organiser et cicatrifier l'ulcération, et s'intégrer à la plaque, mais au prix d'une sténose + serrée qu'auparavant

**VIabc**: les 3

On pense de + en + que la plaque progresse surtout par à coups, par l'ulcération et l'hématome ou l'incorporation du thrombus pouvant se faire plusieurs fois dans une même plaque

Il y a de + fragilisation de la paroi : dislocation des armatures élastiques de la média

constitution de - anévrisme

- dissection

## LOCALISATION DES LÉSIONS

Trois localisations préférentielles :

Branches principales de l'aorte ascendante et de la crosse aortique : portion proximale, et bifurcations

- artères coronaires

- carotides, origine des carotides internes, et origine des vertébrales  
 Branches viscérales de l' aorte abdominale : coeliaques, mésentériques et rénales  
 Aorte abdominale et ses branches de division : iliaques et fémorales

## CORRELATIONS AVEC L'EXPRESSION CLINIQUE

- la plaque simple reste très longtemps silencieuse: stade infraclinique, pendant la 3e décennie montrées par l' ana-path ( ex : les jeunes soldats américains en Corée, ou étude de Stary ), nombreuses ulcérations tapissées de thrombi plaquettaires ou fibrineux et restant infracliniques !
- puis stade des manifestations cliniques, "athérosclérose maladie", à partir de la 4e décennie
  - il faut que la plaque soit assez volumineuse pour entraîner une sténose parlant à l' effort, ou par un spasme mais le plus souvent : évolue apparemment par à coups , avec une manifestation aiguë , liée à l' ulcération ( p ex : le  $\Sigma$  de menace de l' infarctus qui peut ---> mort subite, ou infarctus ou tourner court ).
  - parfois la plaque sous jacente était volumineuse, et avait parlé
  - mais plus souvent, c' était une plaque modeste, devenue pourtant " tueuse " par le biais de l'ulcération et du thrombus
  - évolution finale : occlusion de l' artère,
    - $\pm$  bien compensée par le développement d' une circulation collatérale, si la progression de la sténose s'est faite lentement, sur de nombreux mois

## HYPOTHESES PATHOGENIQUES

On reste mal informés sur cette pathogénie que l'on pense multifactorielle

La plaque d'athérome semble résulter d'une série d'interactions entre

le contenant :	la paroi artérielle:	lésée par $\neq$ facteurs
le contenu :	le sang circulant:	contenu sanguin anormal

Interviennent aussi

- des facteurs génétiques
- " d'environnement

L'inflammation semble jouer un rôle dans la constitution des lésions puis dans le déclenchement des accidents évolutifs. La CRP est toxique pour la paroi artérielle.

Il y a une relation bidirectionnelle entre l'inflammation et la thrombose

Réaction de type inflammatoire

Agent inducteur ( nature ? ) -----> athérosclérose

Modulation par :

- facteurs locaux : structure de la paroi artérielle, hémodynamiques
- FDR : lipides ++++ et autres , génétiques et environnementaux
- Terrain : facteurs génétiques et immunitaires
- 

Les acteurs contribuant à la formation de la plaque :

- l'endothélium
  - les lipoprotéines ( ++ LDL )
  - les monocytes
  - les CML
  - les plaquettes
  - les T lymphocytes
- avec des interactions multiples entre eux

Les points de départ semblent être la lésion endothéliale et les LDL

\* L' endothélium

peut être lésé par divers mécanismes

biochimiques; ex lipoprotéines LDL, diabète

hémodynamiques: cisaillement, HTA

toxiques: tabac inflammatoires, immunitaires

infectieux, p ex viraux

il y a dysfonction en cas d' hypercholestérolémie, de diabète, d' HTA, de tabac, de ménopause...

\* Le contenu sanguin en lipoprotéines, surtout les LDL ( Sch 15 – 16))

passent à travers l' endothélium, sous l' influence de facteurs hémodynamiques, de variations du tonus vasomoteur

une partie va traverser la média et être reprise par les vasa vasorum

une partie est récupérée normalement par les récepteurs aux LDL des macrophages, autorégulés

une partie est transformée en LDL peroxydées, qui sont cytotoxiques( athérogènes)

elles sont reconnues et absorbées par les récepteurs " éboueurs " des macrophages,

au prorata de la concentration extracellulaire, sans autorégulation,

ce qui conduit à la surcharge lipidique de ces macrophages,

et à la transformation en cellules spumeuses

elles ont d' autres effets délétères :

- modification de la fonction endothéliale,

- vasoconstriction,

- activation des lymphocytes,

- attraction et activation des monocytes,

- stimulation de la migration et de la prolifération des CML,

- et stimulation de l' agrégation plaquettaire

\* Les monocytes :

adhésion sous l' effet de facteurs chimiotactiques, diapédèse, transformation en macrophages, puis en cellules spumeuses,

mais aussi production de facteurs stimulant les CML, modifiant les cellules endothéliales

\*Les cellules musculaires lisses :

activation,migration à travers la LEI, prolifération et production exagérée de MEC

favorisant : dépôts lipidiques, agrégation plaquettaire

transformation en cellules spumeuses

les facteurs à l' origine de cette séquence sont nombreux, et proviennent des autres acteurs

\* Les plaquettes

elles participent dès le départ, dès la modification endothéliale, et l' adhésion des monocytes

elles stimulent les CML

elles interviennent lors de l' ulcération

\*Les T lymphocytes

leur présence semble témoigner de phénomènes immunitaires, en réponse à une inflammation ou une infection

## **MALADIE POLYARTERIELLE**

D'une manière générale, les lésions débutent sur l'aorte abdominale, mais restent très longtemps muettes puis atteignent

- les artères coronaires
- les artères à destinée céphalique
- et enfin les artères des membres inférieurs

et moins souvent

- les rénales
- la mésentérique supérieure.
- l'aorte thoracique
- A des M. sup. : exceptionnel

Des localisations peu atteintes : radiale, mammaire interne; sont utilisées pour des pontages

En clinique les problèmes seront centrés surtout sur

- les artère coronaires: 50 - 60 ans
- les carotides : 60-70 ans
- la fourche aorto-iliaque et artères des membres inférieurs: 60-70 ans

Quand une localisation a parlé, chercher les autres: polyvasculaire ou polyartériel

- coronaires:	15% carotide,	25% art m inf
- carotides:	40% coronaires,	25% art m inf
- art m inf :	1/2 coron,	15% carotides
- anévrisme de l'aorte abdominale :	75% coronaires	30% carotides

## DETECTION PRECLINIQUE

### Dépistage : on peut envisager

- Coronaires : indirect : l' ECG d'effort, écho de stress, etc..  
Scanner ultrarapide : montre les calcifications seulement  
Scanner coroaire 64 barrettes ??? débat en cours
- Artères du cou: écho – döppler : épaisseur intima - média
- Aorte : dorsale : échocardiographie par voie trans oesophagienne;  
abdominale : écho
- Artères des M Inf : index de pression systolique à la cheville; sa baisse est validée comme outil de dépistage d' une athérosclérose ( corrélé à coronaropathie, AVC )

### Evaluation en clinique

- \* artériographie : la plaque est mal évaluée car absorbée dans la paroi,
- \* l' échographie : montre l' épaisseur de la paroi, et la lumière
  - soit non invasif: artères superficielles ,
  - ++ carotides : mesure de l' épaisseur média + intima: bon critère d' athérosclérose
    - $\Delta$  de plaque si épaisseur  $\geq 1,3$  mm
    - et bien corrélé avec les facteurs de risque d' une part, et avec le degré de coronaropathie d' autre part,
  - fémorales, aorte abdominale : moins facile
  - soit endovasculaire, p ex art m. inf, coronaires :surface de la plaque / surface artérielle totale en coupe transversale, et mieux en 3 D
- \* L' IRM : mêmes données mais non invasive ; angio IRM
- \* Le scanner : angioscan
- \* L' étude de la fonction endothéliale
  - sa fonction de vasodilatation est modifiée en cas d' hypercholestérolémie, de diabète, d' HTA, de tabac, ...
  - et cela semble être le premier temps détectable cliniquement, en invasif ou non
    - p ex diamètre artère superficielle par écho haute définition, étudié*
      - au repos
      - après hyperhémie ---> augmentation de débit ---> vasodilation dépendante de l' endothélium
        - normal: augmentation de diamètre de 10 % pour artères  $\leq 6$  mm
        - après trinitrine ---> vasodilation indépendante de l' endothélium
- \* Mesure de la vitesse de l'onde de pouls

## **DETECTION DES PLAQUES VULNERABLES**

Diverses méthodes endovasculaires tentent de dépister les plaques vulnérables ; elles ne sont pas de pratique courante et on n'a pas encore démontré leur intérêt en clinique

## **LA STABILISATION DE LA PLAQUE**

On peut tenter :	de prévenir l'ulcération :	en diminuant le contenu lipidique : statines en diminuant l'élément inflammatoire : statines en plaquant une endoprothèse
	d'améliorer la fonction endothéliale :	IEC, statines
	de prévenir la thrombose :	antiplaquettaires, anticoagulants, statines
	de diminuer l'inflammation :	aspirine, statines

## **LA REGRESSION : possible ? effets sur l'évolution ?**

On peut tenter de faire régresser la plaque, cela semble plus facile au stade infraclinique, où les lésions sont moins fibreuses

Des études de régression ont été réalisées, au niveau des coronaires en particulier .

Sous statines, on a observé le plus souvent, une non progression par rapport aux témoins . Une réduction des plaques, à l'écho endocoronaire, modérée a pu être obtenue avec l'atorvastatine et pouvant s'accompagner d'une réduction de sténose malgré l'effet Glagov .

Les études par IRM montrent une régression des plaques aortiques et carotidiennes après 2 ans .

A la lumière de ces études, il semble que la progression soit mieux corrélée au cholestérol total et LDL, et que la régression soit mieux corrélée au HDL cholestérol.