

Lien we transfer pour télécharger le pdf :

<https://we.tl/t-peOtKYKc7e>

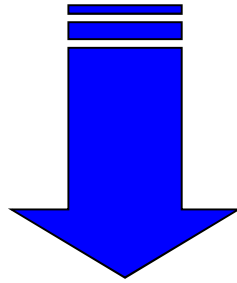
ATHEROGENESE

Pr Natalie FOURNIER

natalie.fournier@universite-paris-saclay.fr



Athérogenèse = processus à l'origine de l'athérome et des plaques
d'athérosclérose



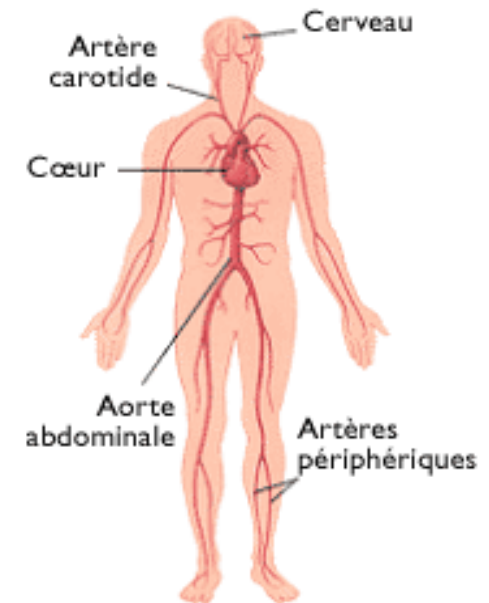
Maladies cardio-vasculaires

Les maladies cardio-vasculaires (MCV) : de quoi parle-t-on ?

Très schématiquement, il s'agit :

- Du **cœur** avec l'infarctus du myocarde (IDM)
- Du **cerveau** avec l'accident vasculaire cérébral (AVC)
- Des artériopathies des **membres inférieurs** (AMI)

Origine ???? **Athérosclérose +++**



Les maladies cardio-vasculaires (MCV) : quelques chiffres...

1^{ère} cause de décès dans le monde.

1^{ère} cause de décès en Europe...

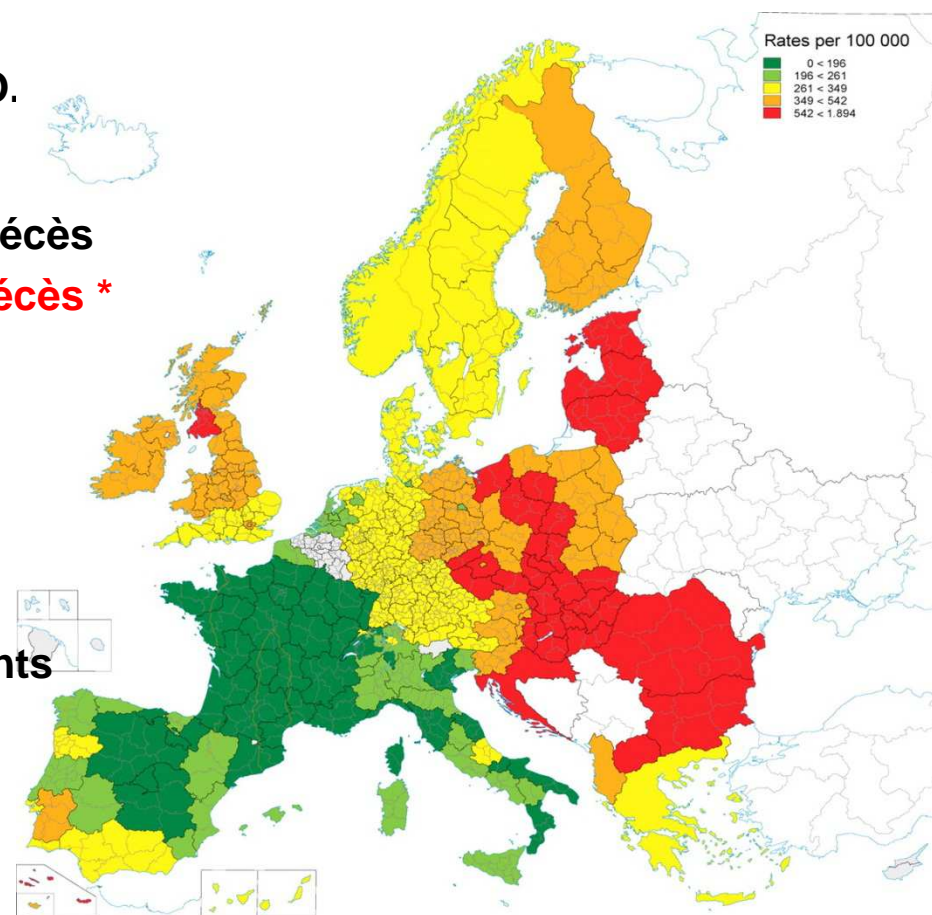
avec des disparités et un gradient N-E → S-O.

Sont désormais au **2^{ème} rang** des causes de décès en **France** tous sexes confondus : **24% des décès *** (H : 22,5%, F : 26%) ; **1^{ère} cause de mortalité chez la Femme**

* 29% : cancers, 47% : autres maladies (données parues en 2019)

grâce à :

- une prise en charge plus rapide des accidents aigus,
- une progression dans la prévention secondaire

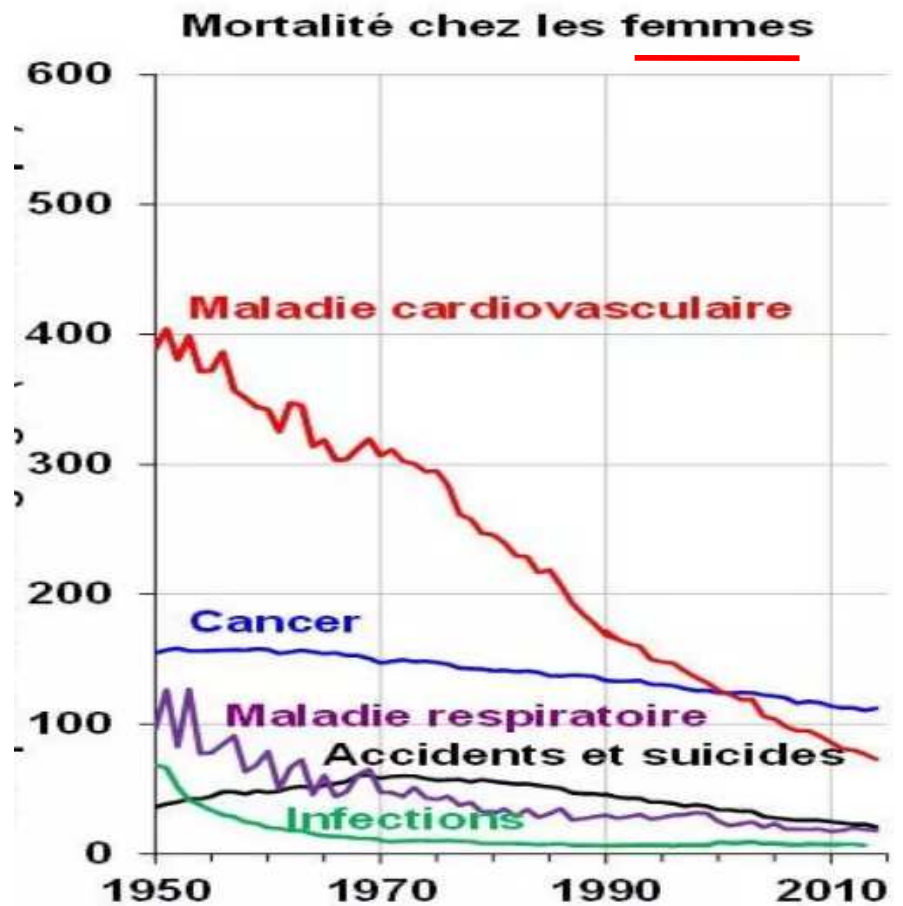
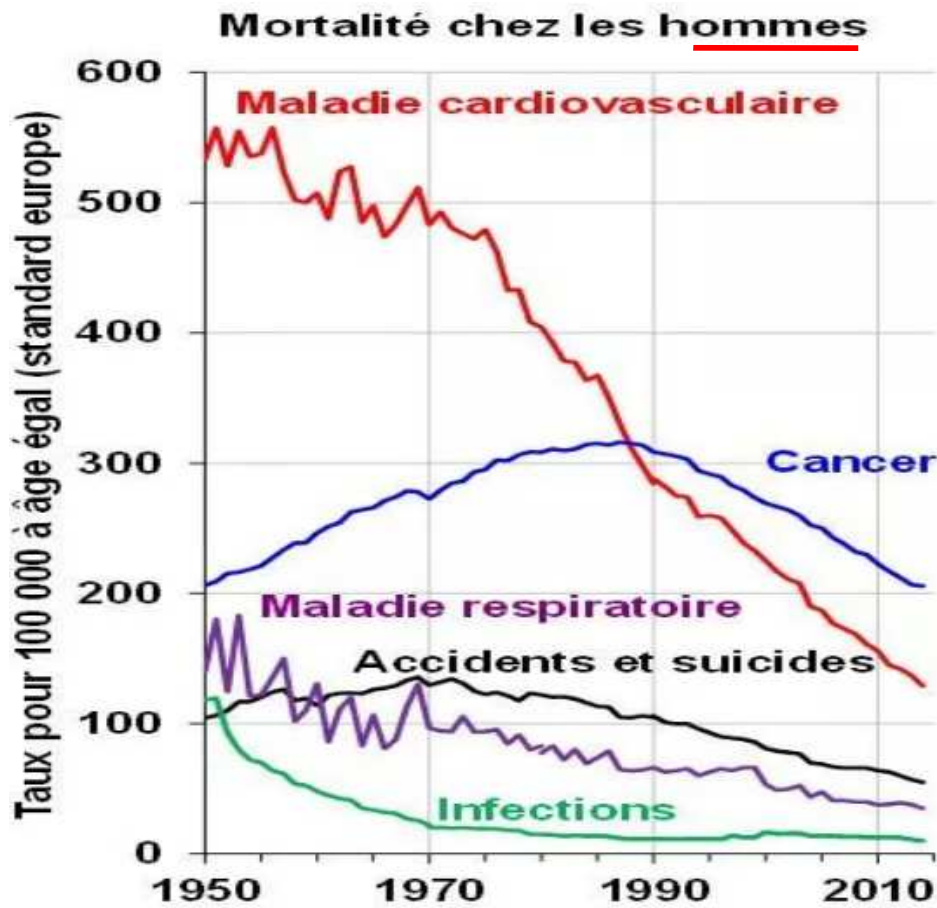


[Müller-Nordhorn J. Eur.Heart J. 2008]

Même message en 2021 :

23% cancers (150 000), 21% MCV (140 000) et 10% COVID (65 000) en 2021 (657 000 décès)

Mortalité cardio-vasculaire en France



Depuis les années 1950, la mortalité par maladie cardiovasculaire ne cesse de diminuer. C. Hill

MAIS...

... les MCV sont une cause importante de **morbidité** : exemples :

- **IDM** : insuffisance cardiaque, troubles du rythme...
- **AVC** : 1^{er} motif de handicap en France (hémiplésies, trouble du langage etc...)

Donc mortalité + morbidité = problème de santé publique +++.

Et donc il faut :

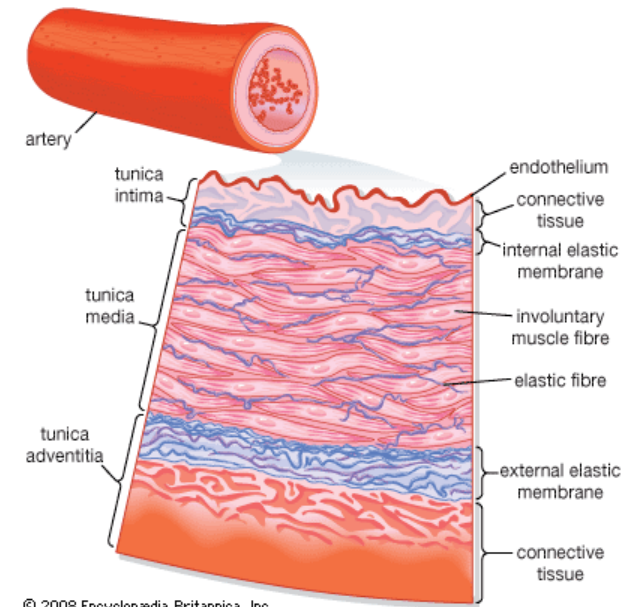
- Savoir **définir** ce qu'est l'**athérosclérose**,
- Connaître les **principaux mécanismes** actuellement connus qui sont à l'origine de la **formation** d'une plaque d'athérosclérose et de son **évolution**,
- Connaître les **facteurs de risque cardio-vasculaire** (FRCV) (Coordonné Cœur-vaisseaux)

Athérome = cœur lipidique
+
Sclérose = anneau fibreux

} **Athérosclérose**

I- Définition : OMS

Association variable de remaniements de l'*intima* des artères de gros et moyens calibres consistant en une accumulation focale de lipides, de glucides complexes, de sang et de produits sanguins, de tissu fibreux et de dépôts calcaires, le tout s'accompagnant de modifications de la *media*.



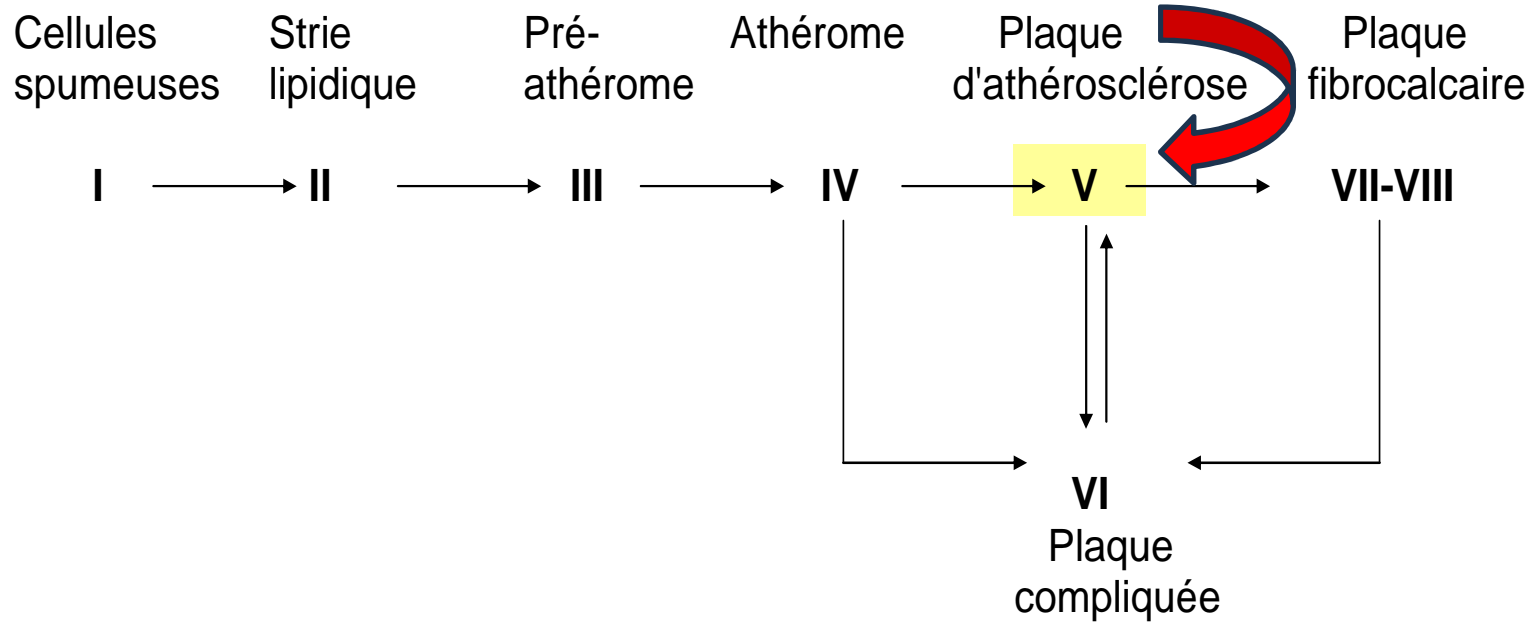
© 2008 Encyclopædia Britannica, Inc.

- Processus pathologique complexe, multifactoriel, d'évolution lente et progressive
- Résulte d'interactions entre paroi artérielle, environnement et facteurs génétiques
- A l'origine de complications cliniques +++

II- Stades évolutifs : que trouve-t-on dans une plaque en fonction de son stade d'évolution ?



Définition de l'OMS



Réversible

Chape fibreuse

Accumulation de lipides intra- puis extracellulaires
 Formation du core lipidique

Fibrose autour du core lipidique

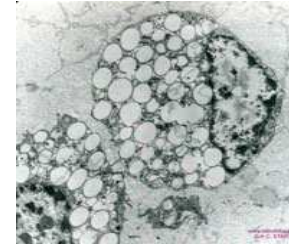
Rupture de plaque
 Thrombose

Sans symptôme

Avec ou sans symptômes

Stade I : cellules spumeuses

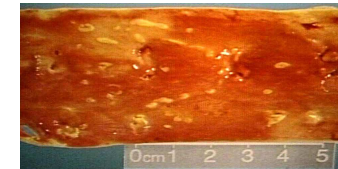
Présence dans l'intima de macrophages gorgés de cholestérol = cellules spumeuses (*foam cells*).



Stade II : stries lipidiques

↑ du nombre de cellules spumeuses → petits amas visibles à l'œil nu : stries lipidiques

Stade réversible

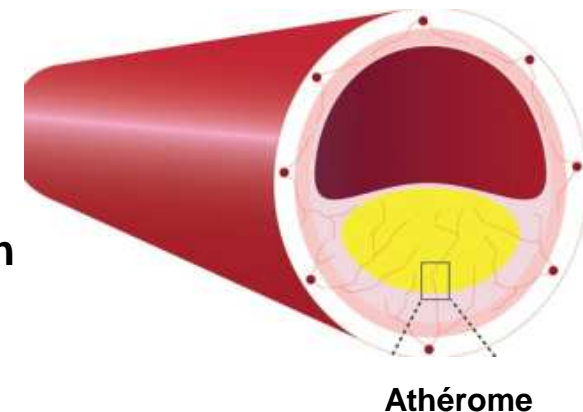


Stade III : pré-athérome.

Cellules spumeuses + dépôts lipidiques extra-cellulaires (car ↑ des cellules spumeuses)

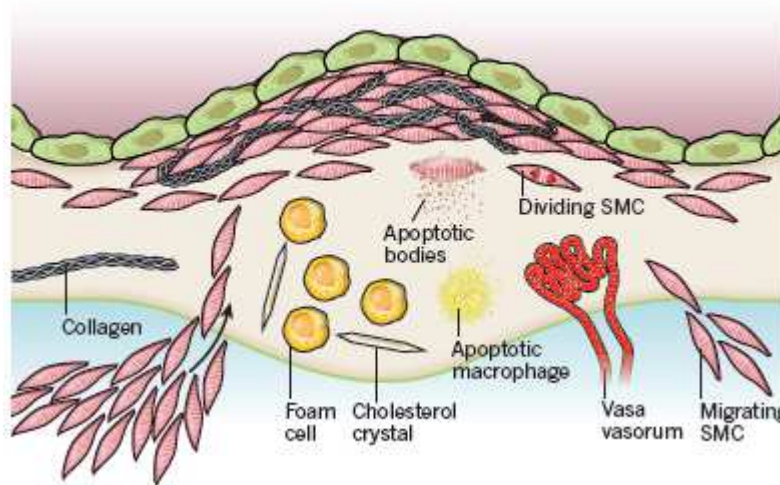
Stade IV : athérome

Regroupement des lipides extra et intra-cellulaires : formation d'un cœur (ou noyau) lipidique : athérome ou plaque simple (pas encore de fibrose)



Stade V : plaque d'athérosclérose mature

Formation de la chape fibreuse formée par les CML. La chape fibreuse recouvre le noyau lipidique et l'isole de la lumière artérielle. C'est le stade de la définition de l'OMS.



[Libby P. Nature 2011]

A partir de ce stade peuvent survenir les **accidents de rupture** qui conduisent au :

Stade VI : plaque athéroscléreuse compliquée (cf + loin)

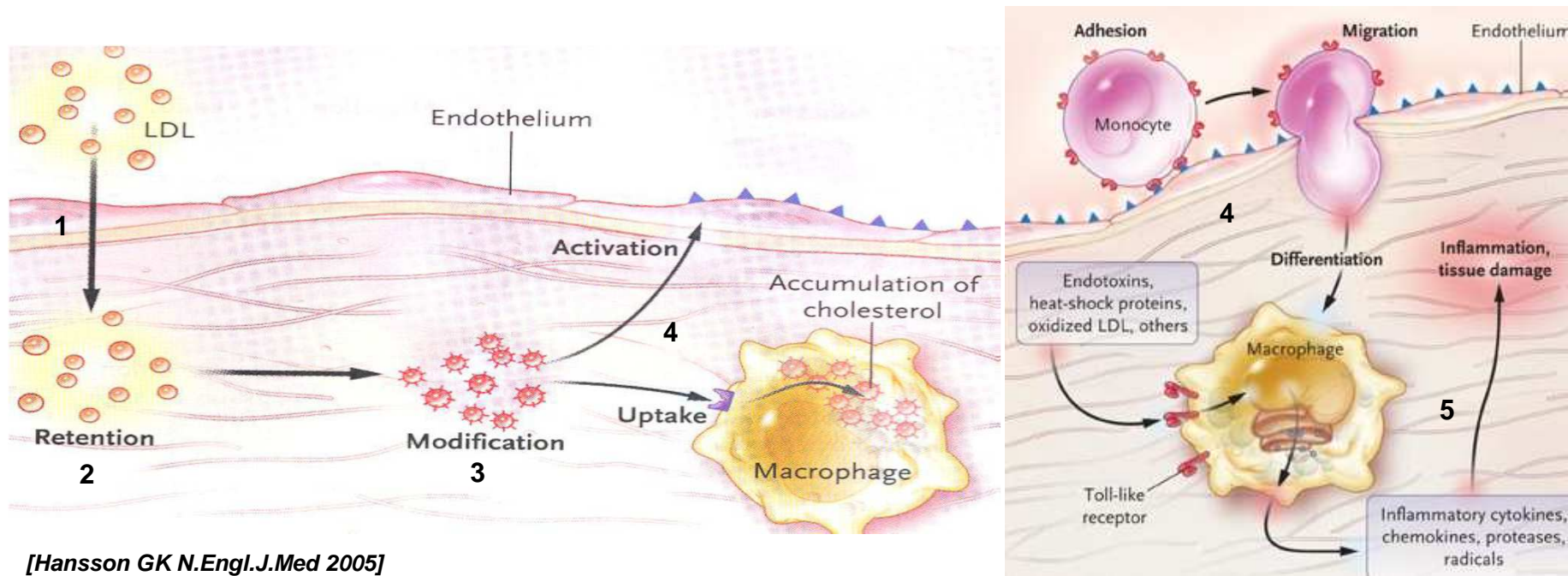
Le nœud du problème médical : les aller-retour entre les stades V et VI pouvant donner des **accidents aigus** et/ou contribuer à la **progression de la plaque**.

Evolution irrégulière, souvent asymptomatique.

Stades VII et VIII : plaques calcifiées ou plaque scléreuses

Plus tard dans la vie. Ce type de plaque n'a sans doute pas perdu la capacité de se compliquer de nouveau et de revenir au stade VI.

III- Principales étapes à l'origine de la formation de la plaque :



1) **Diffusion passive** des LP athérogènes (ex : LDL) au travers de l'endothélium : **transcytose**.

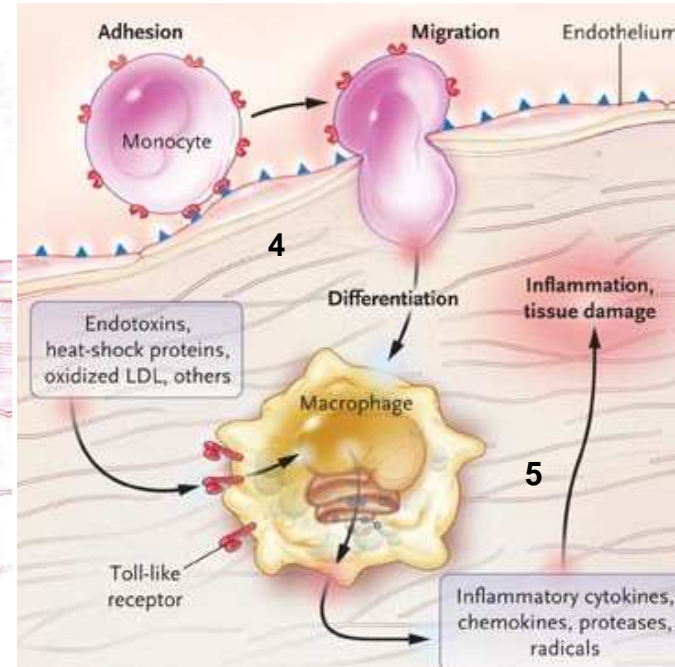
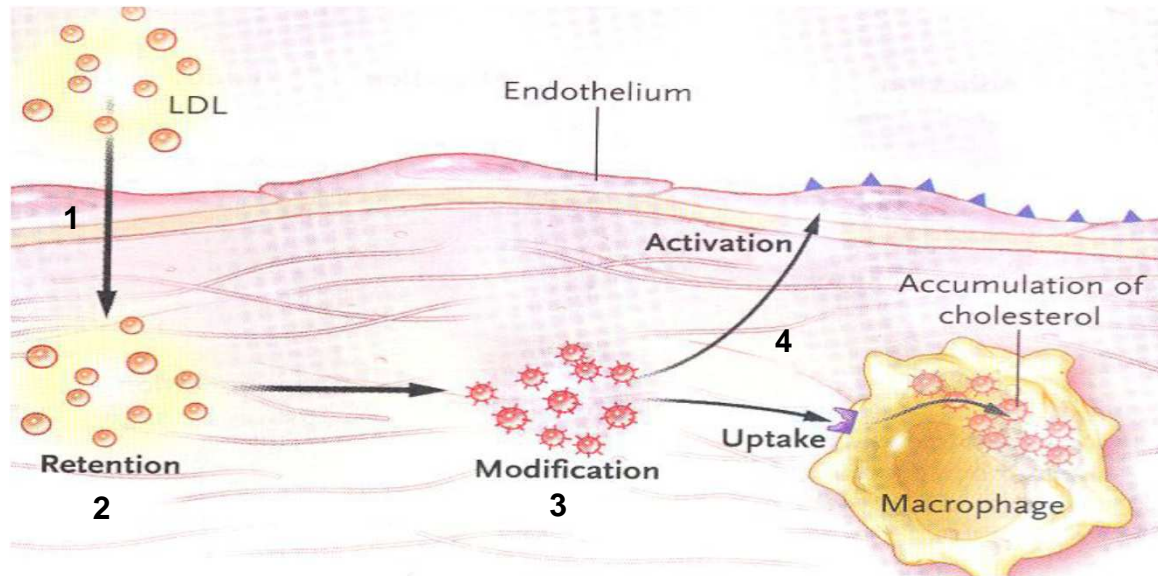
Au niveau de zones soumises à un flux sanguin « perturbé ».

2) **Rétention** des LDL dans l'intima : interaction électrostatique entre régions basiques de l'apoB et les protéoglycanes de la matrice extra-cellulaire

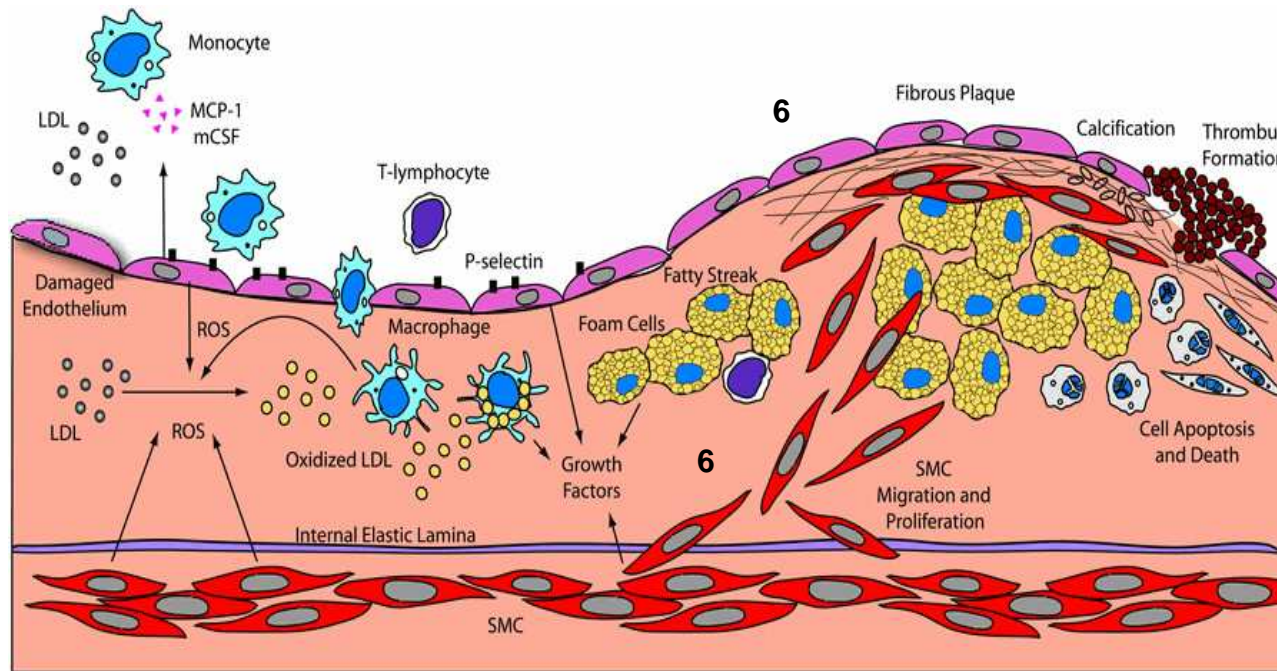
3) **Oxydation** (modification) des LDL : ERO produits par les CE, CML et macrophages : LDLox.

Ces LDLox ne sont plus reconnues par le LDL-R.

ERO : espèces radicalaires de l'oxygène (ROS : reactive oxygen species); CE : cellules endothéliales;
CML : cellules musculaires lisses.



- 4) • **Activation des CE** ⇒ expression de molécules d'adhésion à leur surface : **recrutement** de monocytes circulants → macrophages
 - **Capture des LDLox** par les macrophages (récepteurs scavengers) ⇒ **cellules spumeuses**. (**Rôle protecteur +++ des HDL et pré-β HDL** : efflux du cholestérol).
- 5) Production de **cytokines inflammatoires** ⇒ amplification et pérennisation de la réaction inflammatoire

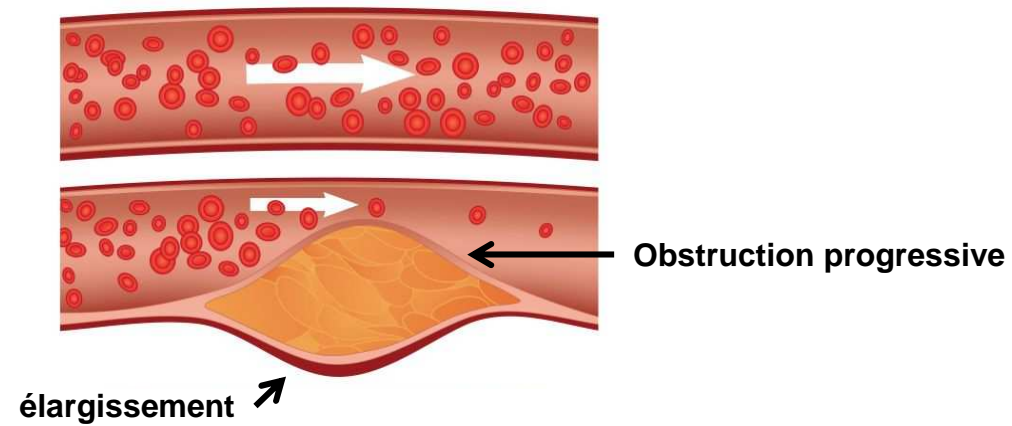


[Madamanchi NR *Arterioscl.thromb.Vasc.Biol.* 2005]

6) Libération de facteurs de croissance ⇒ migration de CML de la media vers l'intima. Prolifération des CML et formation de la chape fibreuse.

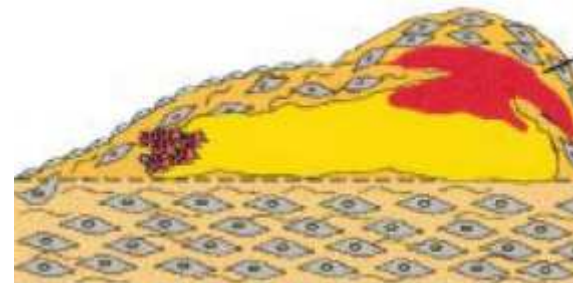
7) Développement de la plaque :

- Longtemps sans altérer le calibre vasculaire : remodelage artériel ou élargissement compensateur
- Quand la masse intimale est $\approx 40\%$ → développement aux dépens de la lumière artérielle
→ obstruction progressive

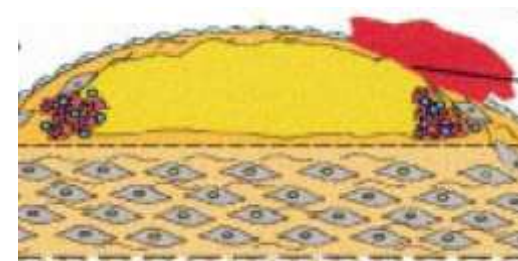


IV- Complications de la plaque d'athérosclérose :

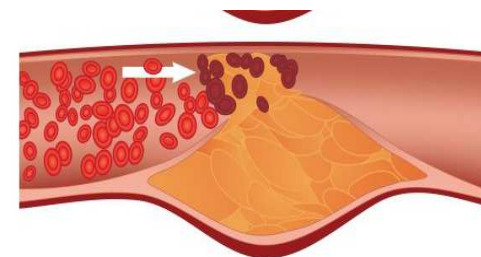
Hémorragies intra-plaque par rupture des microvaisseaux irriguant la plaque \Rightarrow \uparrow du volume de la plaque.



Ulcération : érosion de la couche endothéliale \Rightarrow Interaction sang-plaquettes et sous-endothélium \Rightarrow thrombus et \downarrow de la lumière artérielle (**sténose**). Possibilité d'**embole** vers une artère d'aval.



Rupture \Rightarrow thrombus avec **occlusion** totale de l'artère \Rightarrow complications aiguës.



Localisation des plaques ?

Athérosclérose : pathologie **multifocale** mais la diffusion des lésions n'est pas uniforme
Sites de prédilection : comme **courbures et bifurcation artérielles**, zones de modifications de la pression sanguine et de la vitesse d'écoulement du sang

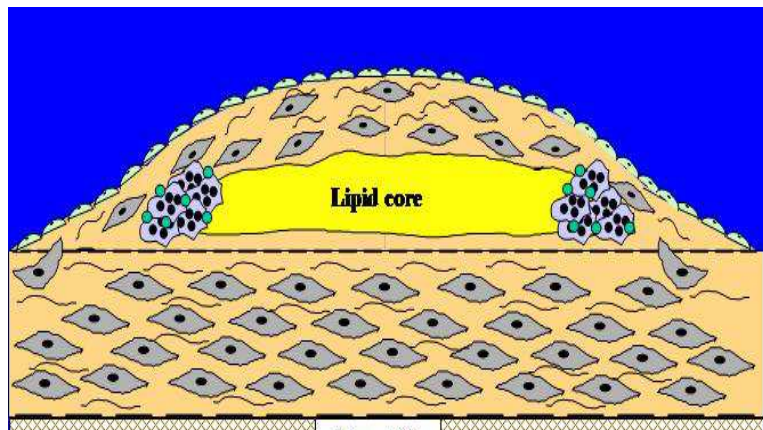
L'évolution de la plaque dépend :

→ de **facteurs extrinsèques** comme par exemple :

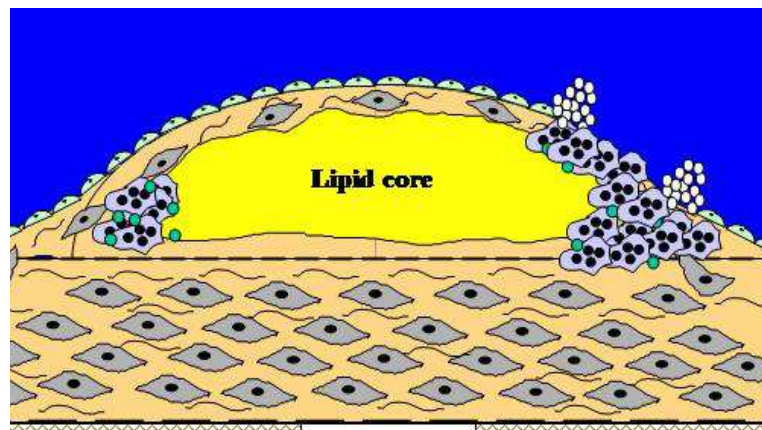
- l'hypertension,
- les contraintes de cisaillement (produit de la viscosité du sang et du gradient de vitesse sanguine),
- la fréquence cardiaque

→ de **facteurs intrinsèques** : composition de la plaque

- noyau lipidique important + chape fibreuse mince = plaque instable ou vulnérable



Plaque stable



Plaque instable