

C. Le Hello¹,
V. NGuyen¹, D. Maïza²

¹ Médecine vasculaire,
CHU de Caen, Caen.
² Chirurgie vasculaire,
CHU de Caen, Caen.

Physiopathologie de la maladie athéro-thrombotique : quelques données fondamentales pour comprendre le risque résiduel

*Pathophysiology of atherothrombotic disease:
Some fundamental data to understand the residual risk*

Résumé

La maladie athéro-thrombotique, ou maladie athéromateuse, est une maladie générale inflammatoire et complexe des artères qui se développe en réponse à divers phénomènes. La réaction inflammatoire chronique s'installe quand la réponse anti-inflammatoire ne peut évincer l'événement initiateur. Les facteurs favorisant la formation d'athérome sont d'origine environnementale, mais aussi d'origine génétique. L'événement initial de l'athéromatose est la dysfonction de la cellule endothéliale, indépendamment de ses nombreuses causes. L'endothélium forme en effet une barrière entre deux territoires, le sang circulant et la paroi artérielle, chacun de ces territoires contenant des substances athérogènes et/ou thrombogènes. La mise en contact, par lésion traumatique directe ou par dysfonction endothéliale, de ces deux territoires entraîne la formation d'athérome, puis de thrombi. Certains de ces phénomènes sont réversibles spontanément ou grâce aux diverses molécules actuellement disponibles et d'autres sont irréversibles. Les lésions irréversibles sont à l'origine d'un risque vasculaire, dit résiduel, qui peut donc s'expliquer, du moins en partie, par les mécanismes physiopathologiques de l'athérome.

Mots-clés : Athérome – physiopathologie
– risque cardiovasculaire – risque résiduel.

Summary

The atherothrombotic disease or atheroma is a complex systemic inflammatory disease of arteries which develops in response to various phenomena. Chronic inflammatory reaction takes place when antiinflammatory response is not strong enough to surpass the initial causal event. Atheroma risk factors depend on environmental but also on genetic etiologies. The first event of atheroma consists in a dysfunction of endothelial cell independently of the numerous possible etiologies. Endothelium plays the role of a barrier between the blood and the vascular wall, each of these areas containing factors capable of leading to atherothrombosis and/or thrombus formation. Because of a vessel injury or an endothelial dysfunction, blood gets in touch with abnormal vascular wall and provokes the formation of atheroma and thrombus. Some of these phenomena are reversible spontaneously or from the effects of drugs but some others are not and provoke a vascular risk named residual risk. This residual risk can be in part explained by the pathophysiological mechanisms involved in atheroma formation.

Key-words: Atheroma – pathophysiology
– cardiovascular risk – residual risk.

Correspondance :

Claire Le Hello
Médecine vasculaire
CHU de Caen
Avenue de la Côte-de-Nacre
14033 Caen cedex
lehello-c@chu-caen.fr

© 2010 - Elsevier Masson SAS - Tous droits réservés.

Introduction

La physiopathologie de l'athérome est complexe et fait intervenir de très nombreux mécanismes biologiques [1, 2]. L'évènement initial est une dysfonction de la cellule endothéliale dont les causes sont multiples. Ensuite une réaction inflammatoire, innée puis acquise, se

développe dans la paroi artérielle, réaction inflammatoire incluant aussi des mécanismes de remodelage vasculaire qui aboutit à la restructuration de la paroi vasculaire. Le remodelage est un phénomène actif compensateur de l'athérogenèse qui fait intervenir des phénomènes de croissance, de mort et de migration cellulaires, ainsi que des mécanismes de

Le risque cardiovasculaire résiduel

dégradation de la matrice extracellulaire pouvant conduire à une rupture de plaque. Par ailleurs, lors des diverses étapes de l'athérogenèse, des interactions ont lieu entre les phénomènes inflammatoires et les phénomènes de la coagulation, expliquant la formation de thrombus en parallèle de la formation de la plaque d'athérome. La prise en charge médicale optimale de la maladie athéro-thrombotique en prévention secondaire ne s'accompagne pas d'une annulation du risque de survenue ultérieure d'événements vasculaires. Cette notion de risque résiduel commence à être acceptée de plus en plus largement : en prévention secondaire, même en cas de contrôle optimal des différents facteurs de risque, il est admis que le risque vasculaire des patients est plus élevé que celui des patients en prévention primaire ayant des facteurs de risque équivalents. Ce risque résiduel est habituellement mis sur le compte d'altérations irréversibles du système cardiovasculaire. Pourquoi ce risque résiduel n'existerait-il pas aussi chez les patients en prévention primaire qui ont été exposés à un niveau élevé de facteurs de risque pendant une durée de temps donnée parfois longue ? Une bonne compréhension des différents processus impliqués dans la genèse des événements athéro-thrombotiques est nécessaire afin de comprendre les aspects fondamentaux du risque résiduel.

Le phénomène princeps : la dysfonction endothéliale

L'endothélium normal

L'endothélium forme la couche interne de tous les vaisseaux. Physiologiquement, l'endothélium sain joue le rôle de barrière physique entre deux milieux thrombogènes que sont le sang circulant et la paroi vasculaire et a ainsi des fonctions anti-athérogènes. L'endothélium sain assure de multiples fonctions métaboliques et sécrétoires : il a des propriétés anti-athérogènes car il inhibe l'adhésion des monocytes circulants à l'endothélium et la prolifération des cellules musculaires vasculaires lisses (CMVL) de la média, il inhibe aussi l'adhésion plaquettaire, il favorise la fibrinolyse et assure la vaso-

relaxation des artères. Le résultat final est un fonctionnement harmonieux du système vasculaire dans des conditions normales de repos, mais aussi d'effort. En cas de dysfonction endothéliale, tous les phénomènes cités ci-dessus sont perturbés et, une substance normalement vasodilatatrice et dépendante de l'endothélium, comme l'acétylcholine, devient même vasoconstrictrice [3]. Ceci met bien en évidence le rôle primordial d'un endothélium sain.

La dysfonction endothéliale

(figure 1)

De nombreux phénomènes peuvent générer une dysfonction endothéliale aboutissant à un fonctionnement non harmonieux de l'endothélium et entraînant une activation des molécules d'adhésion, ainsi qu'une production de multiples chémokines ou cytokines chimioattractives, le tout permettant la mise en place d'une réaction inflammatoire. Ainsi, la formation de la plaque d'athérome est amorcée. Les étiologies de la dysfonction endothéliale sont multiples : augmentation ou modification des lipoprotéines de basse densité (LDL), radicaux libres générés par exemple par le tabac, l'hyperglycémie, l'hypertension artérielle (HTA) et l'angiotensine II, l'hyperhomocystéinémie, certains polymorphismes et mutations génétiques, certains agents infectieux [1]..., mais aussi diminution du *shear stress* (ou stress mécanique), apoptose et obésité [1, 4, 5]. En cas de dysfonction endothéliale, les propriétés d'adhésion et de perméabilité de l'endothélium augmentent et aboutissent au recrutement des monocytes circulants et des lymphocytes dans la paroi artérielle. Ceci est la première phase de la formation de la plaque d'athérome. L'endothélium devient par ailleurs pro-coagulant, fabrique des substances vasoactives, des cytokines et des facteurs de croissance [1]. La réaction inflammatoire ainsi engendrée est à l'origine de la migration et de la prolifération des CMVL qui perdent leur phénotype normal contractile et qui deviennent proliférantes [1]. La dysfonction endothéliale est par ailleurs caractérisée par la perte de la bioactivité du monoxyde d'azote (NO) qui est un agent vasodilatateur, et qui physiologiquement inhibe aussi l'agrégation plaquettaire,

l'adhésion et la mobilisation des cellules inflammatoires, ainsi que la prolifération des CMVL [6].

- **Les LDL oxydées** interviennent à plusieurs étapes de la formation de l'athérome. Elles initient la maladie athéromateuse en générant une dysfonction endothéliale. Elles peuvent aussi intensifier la réaction inflammatoire déjà en place par leurs propriétés chémoattractives envers d'autres monocytes et leurs propriétés de stimulation de l'expression des gènes de substances permettant respectivement le recrutement des monocytes et la prolifération des macrophages dans la paroi vasculaire (*Monocyte chemotactic protein 1*, MCP 1 ; *Macrophage colony-stimulating factor*, MCSF) [1]. Les LDL oxydées peuvent aussi amplifier la réaction inflammatoire via une augmentation de la transcription du gène de leur propre récepteur provoquée par divers médiateurs de l'inflammation, comme le *Tumor necrosis factor- α* (TNF- α), l'interleukine 1 (IL-1) et le MCSF [1]. Les LDL oxydées entraînent aussi une augmentation de la production de radicaux oxygénés réactifs (ROS) et majorent ainsi les phénomènes d'apoptose des cellules endothéliales et des CMVL [4]. Par ailleurs, il existe une passerelle entre le métabolisme lipidique et la réaction inflammatoire vasculaire, passerelle assurée par la lipoprotéine associée à la phospholipase A2. Des données cliniques concernant plus de 50 000 sujets ont montré que l'augmentation de concentration ou d'activité de cette lipoprotéine associée à la phospholipase A2 est associée à une plus grande fréquence des événements athérothrombotiques [7, 8].

- **Le stress oxydatif** est multifactoriel et joue un rôle important dans la genèse de l'athérome dans lequel il est augmenté. Les ROS sont essentiels aux fonctions cellulaires, mais un excès de production des radicaux ROS en comparaison des défenses antioxydantes disponibles aboutit à une destruction cellulaire. Les radicaux ROS sont sécrétés par les cellules inflammatoires situées dans la paroi vasculaire en réponse à l'infiltration par les LDL et les protéines oxydées [9]. Un cercle vicieux s'installe alors, avec production de LDL oxydées, apoptose des cellules endothéliales, sécrétion de

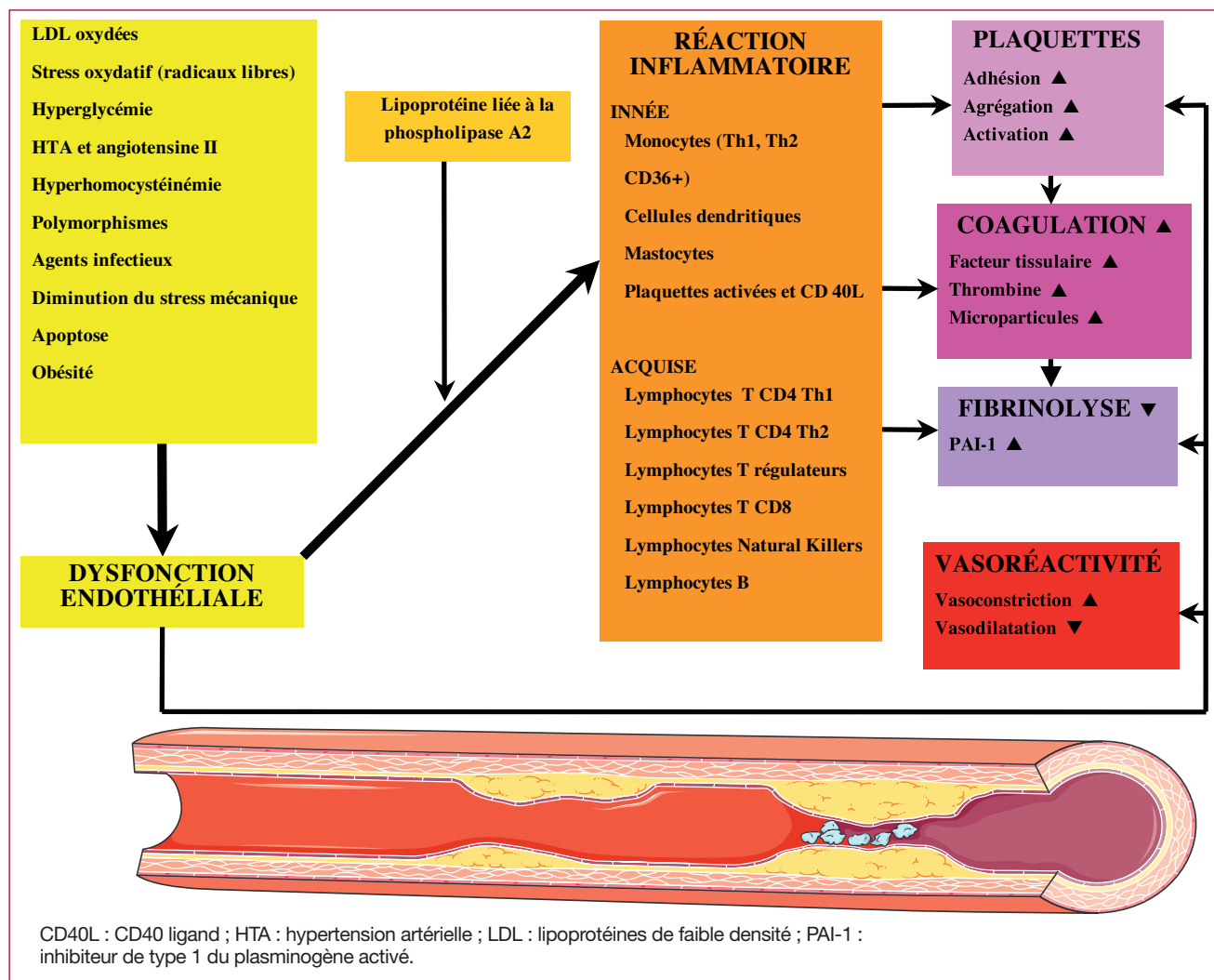


Figure 1 : Schéma des principaux mécanismes physiopathologiques de l'athéro-thrombose, hors remodelage vasculaire.

protéases par les lymphocytes T, les macrophages et les mastocytes. Ces protéases vont dégrader la matrice extracellulaire et possiblement conduire à une rupture de plaque [10]. Les radicaux ROS modulent aussi le tonus vasculaire [11] en diminuant indirectement la quantité de NO. Par ailleurs, une notion nouvelle émerge : le dysfonctionnement de la chaîne respiratoire des mitochondries jouerait un rôle dans la genèse de l'athérome. Dans les conditions physiologiques, la chaîne respiratoire mitochondriale est une source majeure de radicaux ROS dont le principal est l'anion superoxyde. Ce dernier est obtenu par réduction de l'oxygène moléculaire par la nicotinamide adénine dinucléotide

phosphate oxydase (NADPH oxydase) ou la xanthine oxydase. Divers facteurs de risque vasculaire (hypercholestérolémie et LDL oxydées, hyperglycémie, HTA, âge, hyperhomocystéinémie, tabagisme) peuvent induire une dysfonction mitochondriale qui entraîne une majoration du stress oxydatif. Par ailleurs, les mitochondries sont à la fois sources et cibles des radicaux ROS, radicaux qui contribuent à la réaction inflammatoire, qui induisent un dysfonctionnement endothélial mais aussi mitochondrial, et qui favorisent la prolifération des CMVL, ainsi que l'apoptose des CMVL et des macrophages [12].

- **L'hyperglycémie** agit par augmentation du stress oxydatif. Divers processus

sont possibles : auto-oxydation du glucose, activation de la forme réduite de la NADPH oxydase, production de substances glyquées. Les radicaux superoxydes qui résultent du stress oxydatif altèrent la vasodilatation liée à l'endothélium par inactivation du NO et induisent donc une dysfonction endothéliale, mais aussi plaquettaire, et une modification du remodelage vasculaire [13, 14].

- **L'angiotensine II** est une substance vasoconstrictrice et stimulatrice de la production d'aldostérone, ce qui entraîne donc de l'HTA et une dysfonction endothéliale. C'est aussi un facteur de croissance direct des CMVL entraînant un épaississement pariétal des parois

Le risque cardiovasculaire résiduel

artérielles. L'angiotensine II stimule également la libération de cytokines et l'expression de molécules d'adhésion qui interviennent dans l'inflammation vasculaire (*Vascular cell adhesion molecule* [VCAM] et *Intercellular cell adhesion molecule* [ICAM]). C'est un médiateur du stress oxydatif par activation de la NADPH oxydase. Elle stimule par ailleurs la production locale de métalloprotéases qui détruisent la matrice extracellulaire (remodelage vasculaire), stimule la production locale de l'inhibiteur de type 1 de l'activateur du plasminogène (PAI-1), entraînant une diminution de la fibrinolyse. L'angiotensine II provoque donc vasoconstriction, dysfonction endothéliale, inflammation, thrombose et remodelage vasculaire en agissant sur les cellules endothéliales, mais aussi sur les CMVL [15-17]. Il existe deux types de récepteurs de l'angiotensine II. Les récepteurs de type 1 favorisent la formation de l'athérome, alors que les récepteurs de type 2 l'atténuent. Les récepteurs de type 1 sont présents dans les parois artérielles, mais aussi dans la moelle osseuse. Ceux localisés dans la moelle osseuse participeraient aussi à la genèse de l'athérome [18].

- **Le *shear stress*, ou stress mécanique,** est déterminé par l'interaction entre le flux sanguin, la géométrie des vaisseaux et la viscosité du sang. Le *shear stress* est nécessaire en quantité raisonnable pour assurer une normalité de structure et de fonction des cellules endothéliales. Ses différentes propriétés lui confèrent un rôle de maintien de l'homéostasie de l'endothélium, et donc un rôle athéroprotecteur grâce à ses propriétés antithrombotiques et profibrinolytiques, ses propriétés anti-hypertrophiques et ses propriétés anti-inflammatoires. Le *shear stress* agit sur les CMVL *via* ses actions sur l'endothélium [19]. La diminution du *shear stress* (flux turbulent ou flux non laminaire, comme par exemple dans les bifurcations artérielles ou en aval d'une sténose) provoque une rupture de l'équilibre fin qui existe entre l'expression des gènes des mécanismes pro-athérogènes et ceux des mécanismes anti-athérogènes. La diminution du *shear stress* a de nombreuses conséquences : augmentation de la perméabilité aux LDL oxydées, augmentation de l'apoptose, augmentation de la production de

ROS, diminution de la cicatrisation des cellules endothéliales, augmentation de l'adhésion des leucocytes et des monocytes à l'endothélium, augmentation de l'adhésion et de l'agrégation plaquettaire, stimulation de la prolifération des cellules endothéliales et des CMVL, stimulation de la migration des CMVL et passage de leur phénotype contractile normal à leur phénotype proliférant, formation de dépôts de collagène, diminution de la vasorelaxation par diminution de la production de la NO synthase endothéliale [19]. Ceci aboutit à une modification de structure, de fonction et d'expression des gènes des cellules endothéliales, une modification du cytosquelette des cellules endothéliales, une augmentation de l'adhésion leucocytaire à l'endothélium, une augmentation de l'état oxydatif, une augmentation de l'état inflammatoire et un état vasoréactif [19]. La diminution du *shear stress* est à l'origine d'une augmentation d'expression des gènes intervenant dans différentes phases de l'athérome, comme l'inflammation pariétale, l'accumulation de lipides, la nécrose cellulaire et le remodelage vasculaire (ICAM 1, *Platelet derived growth factor* [PDGF] et facteur tissulaire) [1, 20]. Une diminution du *shear stress* peut même transformer une plaque stable en une plaque instable [20].

- **L'apoptose** est un phénomène régulateur de la mort cellulaire qui peut être déclenchée, entre autre, par des cytokines, des lipides oxydés, une diminution du *shear stress*. La résultante entre la survie cellulaire et l'apoptose semble dépendre de l'équilibre existant entre cytokines pro- et anti-inflammatoires. Un excès d'apoptose peut générer une réaction inflammatoire (nécrose secondaire) en réponse à une accumulation de débris cellulaires. Par ailleurs les cellules apoptotiques comme les phosphatidylsérines des membranes cellulaires ayant subi un réarrangement augmentent le potentiel thrombogène des plaques d'athérome par interaction avec le système de la coagulation, le facteur tissulaire et les microparticules procoagulantes circulantes [4, 21].

- **L'obésité** entraîne aussi une dysfonction endothéliale, car le tissu adipeux favorise l'inflammation et donc la formation de l'athérome [5]. Le tissu adipeux contient des macrophages, des

cellules de l'inflammation, des cellules endothéliales, des cellules de l'immunité (lymphocytes qui sont générés *in situ* ou qui proviennent de la moelle osseuse) et de la leptine. Il synthétise et sécrète de nombreuses cytokines (IL-1 β , interféron γ [IFN γ]) et chimiokines (*Regulated upon activation normal T cell expression sequence*, RANTES ; *Macrophage migration inhibitory factor*, MIF ; MCSF ; *Macrophage inflammatory protein 1*, MIP 1 ; MCP 1). Des similitudes de fonction ont été mises en évidence chez l'animal entre les macrophages et les préadipocytes [5]. L'état rédox de l'animal obèse est différent de celui d'un animal non obèse [22]. Les macrophages du tissu adipeux produisent du TNF- α et de l'interleukine 6 (IL-6) [9] et le tissu adipeux de souris obèses exprime plus l'IFN γ [23]. La leptine, quant à elle, participe à la phase inflammatoire aiguë, ainsi qu'à la maturation des leucocytes [24]. Enfin des études chez la souris *in vitro* et *in vivo* ont montré que l'adiponectine, qui est diminuée en cas d'obésité, a des propriétés de modulation endogène de l'immunité innée et acquise [23]. Tous ces éléments montrent que le tissu adipeux intervient dans la genèse de l'athérome.

La réaction inflammatoire

(figure 1)

La maladie athéromateuse est due à une réaction inflammatoire favorisée par la dysfonction de l'endothélium qui est à l'origine de signaux envoyés aux monocytes. La réaction inflammatoire a été mise en évidence à tous les stades de l'athérogenèse. Le premier événement est le recrutement des monocytes par ralentissement de leur vitesse de déplacement, puis leur adhésion à l'endothélium grâce à des molécules d'adhésion [25]. Ils traversent l'intima grâce à diverses molécules d'adhésion, comme les *Platelet endothelial cell adhesion molecules* (PECAM) et la MCP 1 [1]. Ensuite, ils s'installent dans la média, y mûrissent et se transforment progressivement en macrophages [25, 26]. L'adhésion des monocytes a lieu aussi bien dans les lésions récentes que dans les lésions anciennes chez la souris [27]. Les mono-

cytes forment un ensemble hétérogène de cellules ayant des comportements différents [28]. Simultanément à ce premier phénomène, se mettent en place les phénomènes immunitaires. Deux types d'immunité, l'une innée et l'autre acquise, ont été mis en évidence. L'immunité innée se met très rapidement en place et fait intervenir les monocytes, les cellules dendritiques, les mastocytes, et même les plaquettes. L'immunité acquise se met plus lentement en place et fait intervenir les lymphocytes T CD4 Th1 et Th2, les lymphocytes T régulateurs, les lymphocytes T CD8, les lymphocytes B.

Immunité innée [25]

Il existe deux types de monocytes intervenant dans la genèse de l'athérome, les Th1 dits « inflammatoires » et les Th2 dits « moins inflammatoires ». Les monocytes de type Th1 provoquent une inflammation. Ils expriment fortement à leur surface la P-sélectine [29] et des *Toll like receptors* (TLR) qui appartiennent à une famille de récepteurs de reconnaissance de structures microbiologiques et qui déclenchent une cascade de signalisation intracellulaire complexe aboutissant à la production de cytokines pro-inflammatoires et de médiateurs pro-inflammatoires [25]. Les monocytes de type Th1 sécrètent aussi des métalloprotéases, des radicaux ROS, du TNF- α et de l'IL-1, provoquant une amplification du processus inflammatoire. Les monocytes de type 2 sont à l'origine d'une réparation tissulaire. Ils expriment à leur surface le *Transforming growth factor* β (TGF- β), les récepteurs CD36 dits *scavenger*, ainsi que des médiateurs angiogéniques comme le *Vascular endothelium growth factor* (VEGF). Les récepteurs CD36 des macrophages jouent un rôle capital en captant les LDL oxydées. L'internalisation des LDL oxydées dans les macrophages entraîne l'activation de récepteurs nucléaires *Peroxisome proliferator-activated receptor- γ* (PPAR γ). Ce phénomène augmente l'expression des récepteurs CD36 et induit des cascades de signalisation cellulaire et notamment de régulation de la mobilité cellulaire [30]. Les récepteurs CD36 modulent donc la migration des macrophages par polymérisation de leur actine et pourraient ainsi contribuer à l'emprisonnement dans la

plaque d'athérome des macrophages ayant internalisés des LDL oxydées [30-32].

En fonction du caractère Th1 ou Th2 des monocytes impliqués, la lésion athéromateuse sera donc plus ou moins inflammatoire, plus ou moins fibreuse. Les cellules dendritiques expriment à leur surface les molécules HLA et présentent l'antigène aux lymphocytes T en jouant donc un rôle de lien entre l'immunité innée et l'immunité acquise. Les mastocytes, quant à eux, libèrent de nombreux médiateurs vasoactifs comme l'histamine et les leucotriènes, mais aussi de la chymase, de la tryptase, de l'héparine (cofacteur des facteurs de croissance et de l'angiogénèse), de l'IL-6 et de l'IFN γ . Les plaquettes font partie aussi de cette phase d'immunité innée par plusieurs mécanismes. Activées, elles expriment le CD40 ligand qui est un stimulus pro-inflammatoire multipotent. En bloquant la voie de signalisation dépendante de CD40 chez la souris déficiente en apolipoprotéine E (apoE-/-), les lésions athéromateuses sont moins volumineuses et ont un profil immunitaire anti-inflammatoire [33]. Les plaquettes libèrent par ailleurs du PDGF et du TGF- β , mais aussi des médiateurs comme RANTES et la *Myeloid-related protein 8/14* (MRP8/14) qui est pro-inflammatoire et pro-apoptotique. Par ailleurs, les prostaglandines produites par la voie de la cyclo-oxygénase lors de l'activation des plaquettes contrôlent non seulement la thrombose, mais aussi l'inflammation. La thrombine quant à elle peut induire l'expression des cytokines pro-inflammatoires des cellules endothéliales et des CMVL [34].

Plusieurs interactions ont été mises en évidence entre les lipoprotéines et l'immunité innée : les lipoprotéines modifiées interagissent avec les récepteurs *scavenger* CD36 et peuvent envoyer des messages proinflammatoires, les phospholipides oxydés peuvent aussi induire une réaction inflammatoire, enfin la lipoprotéine sérique associée à la phospholipase A2 peut générer des dérivés pro-inflammatoires de lipoprotéines oxydées.

Immunité acquise [25]

L'immunité acquise est plus lente à se mettre en place et fait intervenir les

lymphocytes T et B. Les antigènes sont présentés par les cellules dendritiques, mais aussi les macrophages, aux lymphocytes T CD4 et aux lymphocytes régulateurs qui sont de ce fait stimulés. Les antigènes supposés être en cause sont « certaines protéines du choc thermique », des composants de lipoprotéines plasmatiques, et éventuellement des structures microbiologiques. Plusieurs voies vont alors être possibles : voie des lymphocytes T helper CD4 avec une expression Th1 qui semble aggraver les lésions athéromateuses par amplification liée à la sécrétion d'IFN γ et de TNF, voie des lymphocytes T helper CD4 avec une expression Th2 qui semble moduler les lésions athéromateuses *via* l'interleukine 4 (IL-4), mais dont le rôle reste néanmoins controversé ; voie modulatrice des lymphocytes T régulateurs, dont le rôle reste à préciser. Les lymphocytes T activés sécrètent le ligand de CD40. L'interaction CD40-CD40 ligand induit une production de métalloprotéases et de Facteur tissulaire, induisant respectivement une dégradation de la matrice extracellulaire et des phénomènes de thrombose [23]. Le système CD40/CD40 ligand est exprimé par de nombreuses cellules impliquées dans la formation de l'athérome (cellules endothéliales, macrophages, cellules dendritiques, lymphocytes T activés, CMVL, plaquettes) [35].

Les lymphocytes T CD8, dits *killer*, sont recrutés par plusieurs médiateurs produits dans les lésions athéromateuses. Les lymphocytes CD8 majorent l'inflammation et détruisent par contact cellulaire direct l'antigène présenté couplé aux molécules HLA. Ce mécanisme pourrait intervenir dans le phénomène de rupture de plaque.

Les lymphocytes T *natural killer* réagissent contre des antigènes lipidiques présentés par des cellules présentatrices d'antigènes CD1+ et produisent des cytokines pro-inflammatoires.

La dernière voie est celle de l'immunité humorale des lymphocytes B qui atténue la réaction inflammatoire. L'immunité humorale contre les LDL oxydées pourrait protéger de l'athérome et fait l'objet de recherches pour un vaccin anti-athérome visant à diminuer l'intensité des lésions athéromateuses, par exemple en facili-

Le risque cardiovasculaire résiduel

tant la clairance des LDL oxydées ou en facilitant la voie antiTh1 des lymphocytes T régulateurs, voie antiTh1 dirigée contre les LDL oxydées [36, 37].

Relation entre inflammation, plaquettes et hémostasie (figure 1)

Différents stades de l'agrégation plaquettaire, de la coagulation et de la fibrinolyse interviennent dans la genèse de l'athérome.

La mise en contact du collagène de la matrice extracellulaire de la plaque avec les plaquettes activées induit les phénomènes d'agrégation plaquettaire [38]. Le système CD40 ligand/CD40 soluble intervient aussi. Ce système appartient à la superfamille des TNF et est exprimé dans le tissu immunitaire, la paroi vasculaire et les plaquettes activées. Il intervient dans l'agrégation plaquettaire, mais aussi dans les mécanismes de l'athérome *via* des phénomènes prothrombotiques et pro-inflammatoires. Néanmoins, le rôle exact du système CD40/CD40 ligand dans la genèse de l'athérome reste encore controversé [39]. Par ailleurs, les prostaglandines produites par la voie de la cyclooxygénase lors de l'activation plaquettaire contrôlent la thrombose, mais aussi l'inflammation [34].

La cascade de la coagulation est activée quant à elle par le facteur tissulaire produit par les macrophages et les CMVL, et notamment en cas de plaques fissurées [38]. La thrombine générée sur les sites inflammatoires active les cellules intervenant dans l'athérome : cellules endothéliales, CMVL, monocytes, macrophages.

La thrombine produit des médiateurs inflammatoires, comme RANTES, MIF, CD40 ligand. Ces facteurs stimulent le facteur tissulaire qui induit une boucle de rétrocontrôle positif aboutissant à une augmentation de production de thrombine. Les plaquettes produisent aussi des médiateurs inflammatoires qui augmentent l'adhésion leucocytaire dans la plaque d'athérome [34].

Enfin, les phénomènes fibrinolytiques physiologiques sont diminués en raison d'une augmentation du PAI-1 [38], ce qui favorise donc aussi les phénomènes de thrombose.

Risque vasculaire résiduel

Les thérapeutiques anti-athérome en notre possession (antiagrégants plaquettaires, statines, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine) diminuent le risque de survenue d'événements athérombotiques de l'ordre de 20 à 30 % en se basant sur la méta-analyse des antiagrégants plaquettaires, l'étude HPS (*Heart protection study*) et l'étude HOPE (*Heart outcomes prevention evaluation study*) [40-42]. Les effets pléiomorphes des statines sur l'homéostasie vasculaire sont bien connus [43]. Par ailleurs, les statines et la plupart des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ont des effets anti-inflammatoires [44]. D'autres molécules utilisées en pathologie cardiovasculaire ont aussi des propriétés anti-inflammatoires comme, par exemple, les agonistes PPAR. Les fibrates, agonistes PPAR α , diminuent les phénomènes d'in-

flammation vasculaire et de thrombose, favorisent la fibrinolyse, et diminuent la production d'endothéline 1 qui est un puissant vasoconstricteur [45]. Les glitazones, utilisées dans le traitement du diabète, agonistes PPAR γ , diminuent l'inflammation et la vasoconstriction, inhibent l'adhésion des monocytes, inhibent la prolifération et la migration des CMVL, diminuent la production des molécules d'adhésion et des métalloprotéases [45]. Néanmoins, le risque de survenue d'un événement athérombotique n'est pas nul pour un certain nombre de patients, même lorsqu'ils sont traités de façon optimale.

Comment expliquer ce risque résiduel ?

Le risque résiduel est lié à la persistance des plaques d'athérome d'une part, et des phénomènes inflammatoires locaux et généraux dont les causes semblent multiples d'autre part. Ce risque résiduel semble être variable en fonction notamment des facteurs de risque considérés : dans l'étude PRIME (*Prospective study of myocardial infarction*) comptant 9 649 hommes âgés de 50-59 ans suivis pendant 10 ans, le risque relatif de survenue d'un événement athérombotique coronarien ou cérébral mortel ou non était significativement majoré (risque relatif, RR = 1,50 [Intervalle de confiance à 95 %, IC95 % : 1,25-1,80]) après ajustement sur les facteurs de risque vasculaire en cas de traitement antihypertenseur. Ce risque n'était pas majoré en cas de traitement hypocholestérolémiant [46]. Ce risque résiduel pourrait être lié à la persistance des phénomènes inflammatoires. Une relation positive a été en effet mise en évidence entre divers marqueurs biologiques de l'inflammation et la survenue d'événements athéro-thrombotiques [47]. Le niveau de preuve est élevé pour la protéine C réactive ultrasensible (CRP_{us}) et la forme soluble d'ICAM 1 dont les dosages sont standardisés [48] et ceci vient d'être confirmé pour la CRP_{us} par une méta-analyse collaborative comptant 160 309 sujets [49]. La prise en compte de la CRP_{us} permet même d'améliorer le score de prédiction clinique d'événements athéro-thrombotiques et notamment pour les sujets à risque intermédiaire selon le score de

Les points essentiels

- La physiopathologie de la maladie athéro-thrombotique est complexe, faisant intervenir la dysfonction endothéliale dont les causes sont multiples, puis l'inflammation, l'agrégation plaquettaire, l'hémostasie, la fibrinolyse, la vasoréactivité et le remodelage vasculaire.
- Que ce soit en prévention secondaire ou en prévention primaire, le risque vasculaire résiduel peut s'expliquer par la persistance des plaques d'athérome et des phénomènes inflammatoires et ceci malgré l'obtention des cibles thérapeutiques avec un traitement médical optimal.
- Les molécules en cours de développement, et notamment celles limitant le stress oxydatif, permettront probablement de limiter ce risque vasculaire résiduel.

Framingham [50-53]. Un lien a été mis en évidence entre le taux de CRPus et la survenue d'événements vasculaires dans les études de prévention secondaire, mais aussi maintenant dans les études de prévention primaire. Indépendamment du taux de LDL atteint avec l'atorvastatine ou la pravastatine, le nombre d'événements vasculaires était moindre chez les patients ayant un taux de CRPus < 2 mg/l dans l'étude de prévention secondaire PROVE IT-TIMI22 (*Pravastatin or atorvastatin evaluation and infection therapy-thrombolysis in myocardial infarction 22*) (n = 3 745 syndromes coronariens aigus) [54]. Les essais de prévention primaire ont montré aussi une moindre fréquence de survenue d'événements chez les sujets ayant un taux normal de LDL mais un taux initialement élevé de CRP, que ce soit dans l'étude AFCAPS-TexCAPS (*Air Force/Texas coronary atherosclerosis prevention study*) avec la lovastatine ou dans l'étude JUPITER (*Justification for the use of statins in prevention: an intervention trial evaluating rosuvastatin*) avec la rosuvastatine [55, 56]. La CRPus semble donc avoir une place importante dans le risque résiduel et les différents pourvoyeurs de cette inflammation sont des « coupables » potentiels, y compris les acteurs de la dysfonction endothéliale, du remodelage vasculaire, de l'agrégation plaquettaire, de la coagulation et de la fibrinolyse. Des facteurs génétiques interviennent aussi : à titre d'exemple, la réponse à la fluvastatine peut être diminuée en cas de polymorphisme d'un polypeptide transporteur [57]. Les techniques de génomique (*Human genome project, international hapmap project*) testant des centaines de poly-

morphismes simultanément permettront vraisemblablement d'individualiser des pistes thérapeutiques pour optimiser le traitement de l'athérome dans le futur, l'objectif étant de minimiser au maximum le risque résiduel.

Diverses molécules sont actuellement à l'étude afin d'améliorer la prise en charge thérapeutique de l'athérome et du stress oxydatif, en particulier les inhibiteurs de la *cholestérol ester transfer protein* (CETP) augmentant les taux de cholestérol HDL, les inhibiteurs de la cholestérol acyltransférase, les inhibiteurs de la lipoprotéine liée à la phospholipase A2, les prostaglandines cyclopentenone, les inhibiteurs de la voie de la lipooxygénase 5, les analogues du probucol, les antagonistes de l'acide lysophosphatidique [58], les inhibiteurs du TNF- α , les inhibiteurs du récepteur de l'IL-1, les antagonistes des leucotriènes [59], ainsi que les vaccins dirigés - par exemple - contre des épitopes des LDL oxydées [36, 37, 59]. Les lésions athéromateuses peuvent en partie être réversibles en contrecarrant le stress oxydatif [60], notamment grâce aux inhibiteurs de la NADPH oxydase ou grâce à d'autres antioxydants. Parmi eux, le resvératrol serait capable de remobiliser les macrophages emprisonnés par les LDL oxydées [32]. Une autre voie consiste à augmenter les taux de HDL, par exemple en inhibant la CETP [61]. L'acide nicotinique, molécule ancienne, est capable elle aussi d'augmenter les taux de HDL. Cette molécule est de nouveau à l'étude en association à la prostaglandine D, cette dernière permettant de diminuer les flushs induits par l'acide nicotinique. Des données de pratique clinique sont

déjà disponibles : une méta-analyse de 11 essais contrôlés, comptabilisant 2 682 patients et 3 934 sujets contrôlés en prévention secondaire, a mis en évidence une diminution de 25-27 % des événements vasculaires avec l'acide nicotinique [62]. Une autre perspective est l'inhibition de la lipoprotéine liée à la phospholipase A2 : des inhibiteurs sélectifs sont à l'étude [63] et des essais thérapeutiques sont en cours visant à évaluer leur efficacité en pratique clinique [64].

Conflits d'intérêt

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt avec le contenu de cet article.

Références

- [1] Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-26.
- [2] Young JL, Libby P, Schönbeck U. Cytokines in the pathogenesis of atherosclerosis. *Thromb Haemost* 2002;88:554-67.
- [3] Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, et al. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1986;315:1046-51.
- [4] Mallat Z, Tedgui A. Apoptosis in the vasculature: Mechanisms and functional importance. *Br J Pharmacol* 2000;130:947-62.
- [5] Caspar-Bauguil S, Cousin B, Casteilla L, et al. Quels rôles pour les populations lymphocytaires du tissu adipeux ? *STV* 2009;21:290-6.
- [6] Cooke JP, Dzau VJ. Nitric oxide synthase: Role in the genesis of vascular disease. *Annu Rev Med* 1997;48:489-509.
- [7] Boekholdt SM, de Winter RJ, Kastelein JJ. Inhibition of lipoprotein-associated phospholipase activity by darapladib: Shifting gears in cardiovascular drug development: Are anti-inflammatory drugs the next frontier? *Circulation* 2008;118:1120-2.
- [8] Wilensky RL, Macphee CH. Lipoprotein-associated phospholipase A₂ and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 2009;20:415-20.
- [9] Victor VM, Rocha M, Solá E, et al. Oxidative stress, endothelial dysfunction and atherosclerosis. *Curr Pharm Des* 2009;15:2988-3002.
- [10] Hulsmans M, Holvoet P. The vicious circle between oxidative stress and inflammation in atherosclerosis. *J Cell Mol Med* 2010;14:70-8.
- [11] Billaud M, Marthan R, Savineau JP, et al. Vascular smooth muscle modulates endothelial control of vasoreactivity via reactive oxygen species production through myoendothelial communications. *PLoS One* 2009;4:e6432.
- [12] Puddu P, Puddu GM, Cravero E, et al. The emerging role of cardiovascular risk factor-induced mitochondrial dysfunction in atherogenesis. *J Biomed Sci* 2009;16:112.
- [13] Bonnefont-Rousselot D. Glucose and reactive oxygen species. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2002;5:561-8.

Conclusion

Le risque vasculaire résiduel s'explique aisément par les différents mécanismes physiopathologiques de l'athéro-thrombose, que ce soit en prévention secondaire, mais aussi en prévention primaire. Nous devons donc nous attacher à utiliser l'ensemble de l'arsenal thérapeutique qui est à notre disposition et dont l'efficacité a été démontrée par de grands essais contrôlés randomisés et à atteindre les cibles thérapeutiques pour chaque patient. C'est le seul moyen pour faire diminuer la morbi-mortalité cardiovasculaire. Les nouvelles molécules qui sont en voie de développement, et notamment les molécules antioxydantes et les vaccins, permettront probablement de minimiser ce risque vasculaire résiduel en limitant au maximum l'inflammation et la dysfonction endothéliale.

Le risque cardiovasculaire résiduel

- [14] Hink U, Li H, Mollnau H, et al. Mechanisms underlying endothelial dysfunction in diabetes mellitus. *Circ Res* 2001;88:E14-22.
- [15] Dzau VJ. Theodore Cooper Lecture: Tissue angiotensin and pathobiology of vascular disease: a unifying hypothesis. *Hypertension* 2001;37:1047-52.
- [16] Harrison DG, Cai H, Landmesser U, et al. Interactions of angiotensin II with NAD(P)H oxidase, oxidant stress and cardiovascular disease. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2003;4:51-61.
- [17] Michel JB. Système rénine-angiotensine et remodelage vasculaire. *Med Sci (Paris)* 2004;20:409-13.
- [18] Sata M, Fukuda D. Crucial role of renin-angiotensin system in the pathogenesis of atherosclerosis. *J Med Invest* 2010;57:12-25.
- [19] Cunningham KS, Gotlieb AI. The role of shear stress in the pathogenesis of atherosclerosis. *Lab Invest* 2005;85:9-23 [Erratum in: *Lab Invest* 2005;85:942].
- [20] Koskinas KC, Chatzizisis YS, Baker AB, et al. The role of low endothelial shear stress in the conversion of atherosclerotic lesions from stable to unstable plaque. *Curr Opin Cardiol* 2009;24:580-90.
- [21] Tedgui A, Mallat Z. Apoptosis as a determinant of atherothrombosis. *Thromb Haemost* 2001;86:420-6.
- [22] Galinier A, Carrière A, Fernandez Y, et al. Site specific changes of redox metabolism in adipose tissue of obese Zucker rats. *FEBS Lett* 2006;580:6391-8.
- [23] Libby P, Okamoto Y, Rocha VZ, et al. Inflammation in atherosclerosis: Transition from theory to practice. *Circ J* 2010;74:213-20.
- [24] La Cava A, Matarese G. The weight of leptin in immunity. *Nat Rev Immunol* 2004;4:371-9.
- [25] Libby P, Ridker PM, Hansson GK; Leducq Transatlantic Network on Atherothrombosis. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:2129-38.
- [26] Charo IF, Ransohoff RM. The many roles of chemokines and chemokine receptors in inflammation. *N Engl J Med* 2006;354:610-21.
- [27] Swirski FK, Pittet MJ, Kircher MF, et al. Monocyte accumulation in mouse atherosclerosis is progressive and proportional to extent of disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103:10340-5.
- [28] Swirski FK, Weissleder R, Pittet MJ. Heterogeneous in vivo behavior of monocyte subsets in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009;29:1424-32.
- [29] An G, Wang H, Tang R, et al. P-selectin glycoprotein ligand-1 is highly expressed on Ly-6Chi monocytes and a major determinant for Ly-6Chi monocyte recruitment to sites of atherosclerosis in mice. *Circulation* 2008;117:3227-37.
- [30] Rahaman SO, Lennon DJ, Febbraio M, et al. A CD36-dependent signaling cascade is necessary for macrophage foam cell formation. *Cell Metab* 2006;4:211-21.
- [31] Collot-Teixeira S, Martin J, McDermott-Roe C, et al. CD36 and macrophages in atherosclerosis. *Cardiovasc Res* 2007;75:468-77.
- [32] Park YM, Febbraio M, Silverstein RL. CD36 modulates migration of mouse and human macrophages in response to oxidized LDL and may contribute to macrophage trapping in the arterial intima. *J Clin Invest* 2009;119:136-45.
- [33] Lutgens E, Lievens D, Beckers L, et al. Deficient CD40-TRAF6 signaling in leukocytes prevents atherosclerosis by skewing the immune response toward an anti-inflammatory profile. *J Exp Med* 2010;207:391-404.
- [34] Croce K, Libby P. Intertwining of thrombosis and inflammation in atherosclerosis. *Curr Opin Hematol* 2007;14:55-61.
- [35] Lievens D, Eijgelaar WJ, Biessen EA, et al. The multi-functionality of CD40L and its receptor CD40 in atherosclerosis. *Thromb Haemost* 2009;102:206-14.
- [36] Nilsson J, Hansson GK, Shah PK. Immunomodulation of atherosclerosis: implications for vaccine development. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:18-28 [Erratum in: *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:472].
- [37] Nilsson J, Fredrikson GN, Björkbacka H, et al. Vaccines modulating lipoprotein autoimmunity as a possible future therapy for cardiovascular disease. *J Intern Med* 2009;266:221-31.
- [38] Libby P, Theroux P. Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation* 2005;111:3481-8.
- [39] Antoniadou C, Bakogiannis C, Tousoulis D, et al. The CD40/CD40 ligand system: linking inflammation with atherothrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:669-77.
- [40] Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86 [Erratum in: *BMJ* 2002;324:141].
- [41] Collins R, Armitage J, Parish S, et al; Heart Protection Study Collaborative Group. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *Lancet* 2004;363:757-67.
- [42] Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000;342:145-53 [Erratum in: *N Engl J Med* 2000;342:748 & 2000;342:1376].
- [43] Bruckert E. Effets thérapeutiques et pléiotropiques des statines dans la prévention primaire et secondaire de l'athérosclérose. *Bull Acad Natl Med* 2001;185:49-60; discussion 60-2.
- [44] Prasad K. C-reactive protein (CRP)-lowering agents. *Cardiovasc Drug Rev* 2006;24:33-50.
- [45] Vergès B. Clinical interest of PPARs ligands. *Diabetes Metab* 2004;30:7-12.
- [46] Blacher J, Evans A, Arveiler D, et al; PRIME Study Group. Residual cardiovascular risk in treated hypertension and hyperlipidaemia: the PRIME Study. *J Hum Hypertens* 2010;24:19-26.
- [47] Biasucci LM; CDC/AHA Workshop on Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease: Application to Clinical and Public Health Practice: Clinical use of inflammatory markers in patients with cardiovascular diseases: a background paper. *Circulation* 2004;110:e560-7.
- [48] Vasan RS. Biomarkers of cardiovascular disease: Molecular basis and practical considerations. *Circulation* 2006;113:2335-62.
- [49] Emerging Risk Factors Collaboration, Kaptoge S, Di Angelantonio E, et al. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: An individual participant meta-analysis. *Lancet* 2010;375:132-40.
- [50] Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al; JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359:2195-207.
- [51] Ridker PM, Buring JE, Rifai N, et al. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: The Reynolds Risk Score. *JAMA* 2007;297:611-9 [Erratum in: *JAMA* 2007;297:1433].
- [52] Cook NR, Buring JE, Ridker PM. The effect of including C-reactive protein in cardiovascular risk prediction models for women. *Ann Intern Med* 2006;145:21-9.
- [53] Rana JS, Cote M, Després JP, et al. Inflammatory biomarkers and the prediction of coronary events among people at intermediate risk: The EPIC-Norfolk prospective population study. *Heart* 2009;95:1682-7.
- [54] Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, et al; Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE IT-TIMI 22) Investigators. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med* 2005;352:20-8.
- [55] Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, et al; Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study Investigators. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med* 2001;344:1959-65.
- [56] Ridker PM, Paynter NP, Rifai N, et al. C-reactive protein and parental history improve global cardiovascular risk prediction: The Reynolds Risk Score for men. *Circulation* 2008;118:2243-51.
- [57] Couvert P, Giral P, Dejager S, et al. Association between a frequent allele of the gene encoding OATP1B1 and enhanced LDL-lowering response to fluvastatin therapy. *Pharmacogenomics* 2008;9:1217-27.
- [58] Adameova A, Xu YJ, Duhamel TA, et al. Anti-atherosclerotic molecules targeting oxidative stress and inflammation. *Curr Pharm Des* 2009;15:3094-107.
- [59] Klingenberg R, Hansson GK. Treating inflammation in atherosclerotic cardiovascular disease: Emerging therapies. *Eur Heart J* 2009;30:2838-44.
- [60] Curtiss LK. Reversing atherosclerosis? *N Engl J Med* 2009;360:1144-6.
- [61] Vergeer M, Stroes ES. The pharmacology and off-target effects of some cholesterol ester transfer protein inhibitors. *Am J Cardiol* 2009;104(10 Suppl):32E-8E.
- [62] Bruckert E, Labreuche J, Amarenco P. Meta-analysis of the effect of nicotinic acid alone or in combination on cardiovascular events and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2010;210:353-61.
- [63] Bui QT, Wilensky RL, Darapladib. *Expert Opin Investig Drugs* 2010;19:161-8.
- [64] Suckling KE. Phospholipase A2 inhibitors in the treatment of atherosclerosis: A new approach moves forward in the clinic. *Expert Opin Investig Drugs* 2009;18:1425-30.