



Pathogénèse de la plaque d'athérome

ADEHOSSI Eric, Médecine Interne

Colloque REPREMAF

Niamey, le 25 Août 2018

INTRODUCTION

- Athérosclérose: association variable de **remaniements** de l'**intima** des artères de **gros et moyen calibre** consistant en une **accumulation** locale de lipides, de glucides complexes, de sang et de produits sanguins, de tissu fibreux et de dépôt calcaires ; le tout s'accompagnant de modifications de la media

INTRODUCTION

- Pathologie fréquente
- Physiopathologie mal comprise
- Différentes théories: **lipidique**, inflammatoire, infectieuse, immunitaire
- Dysfonction endothéliale initiale constante
- Facteur de risque CV
- Différents stades anatomiques identifiés

INTRODUCTION

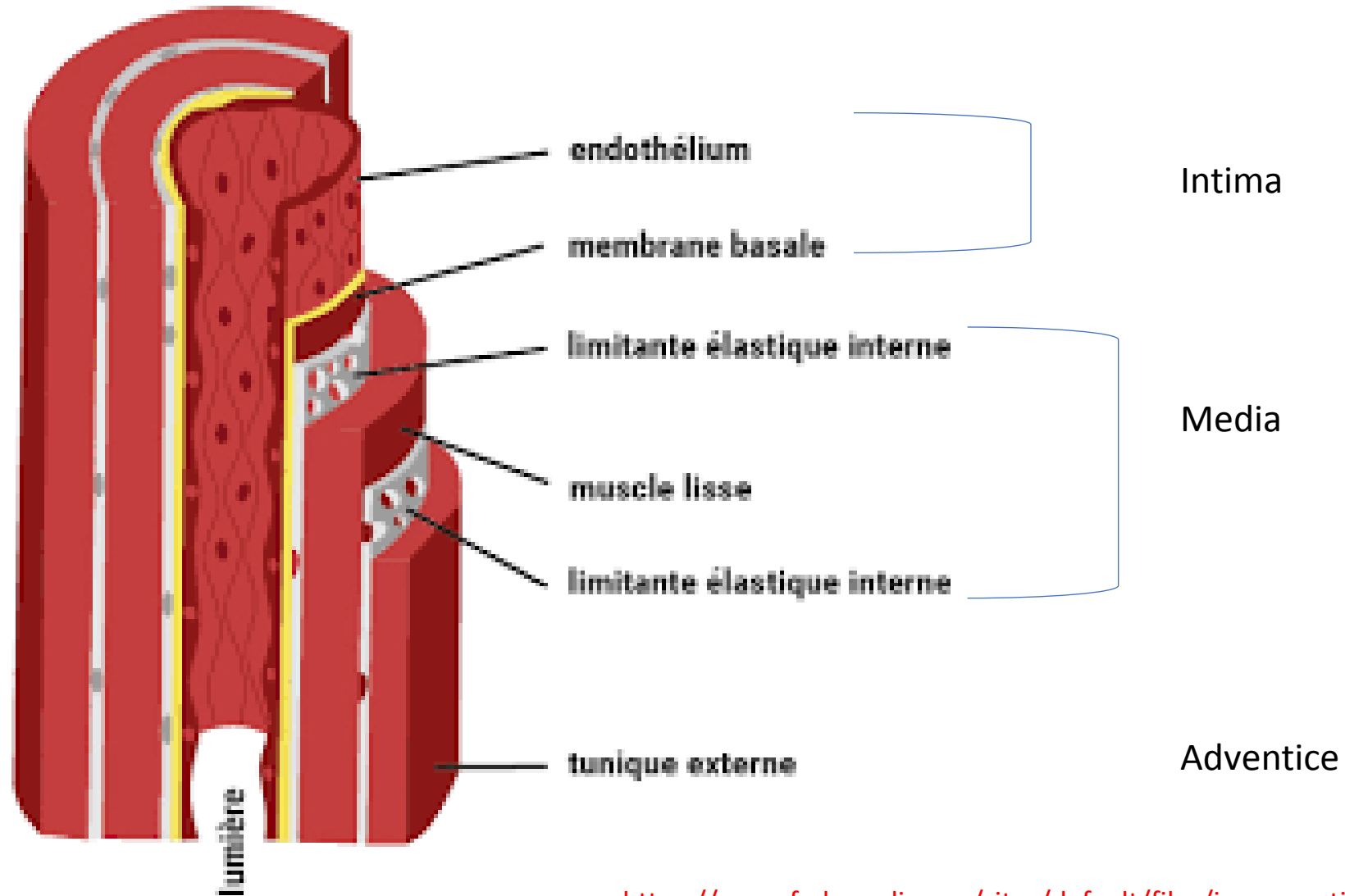
- 1^{ère} cause de mortalité dans les pays développés par insuffisance coronarienne, affections cérébrales
- 1^{ère} cause responsable des maladies et atteintes coronariennes

INTRODUCTION

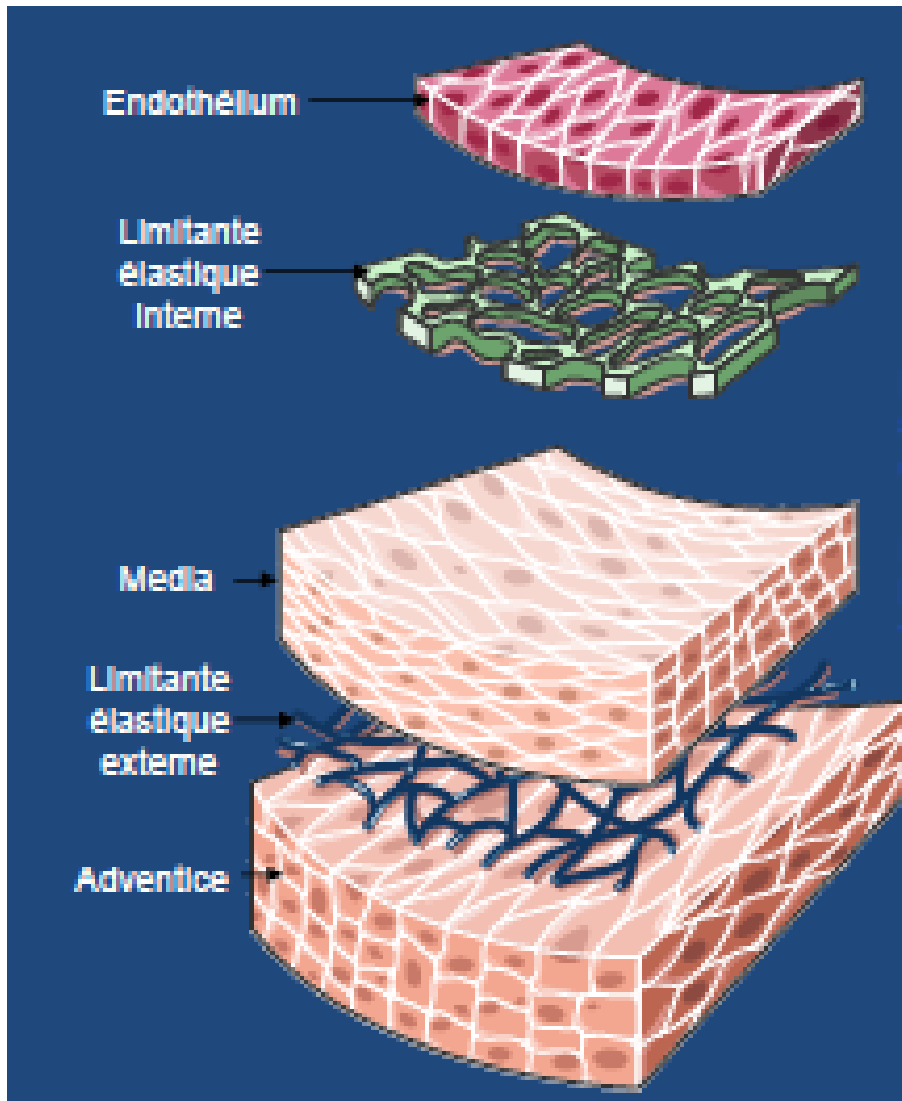
Cause majeure d'invalidité et de morbidité

- Insuffisance cardiaque
- Séquelles d'AVC
- AIT
- AOMI
- Anévrismes aortiques
- Insuffisances rénales
- Infarctus mésentérique

Histologie paroi artérielle



Physiologie de la paroi artérielle



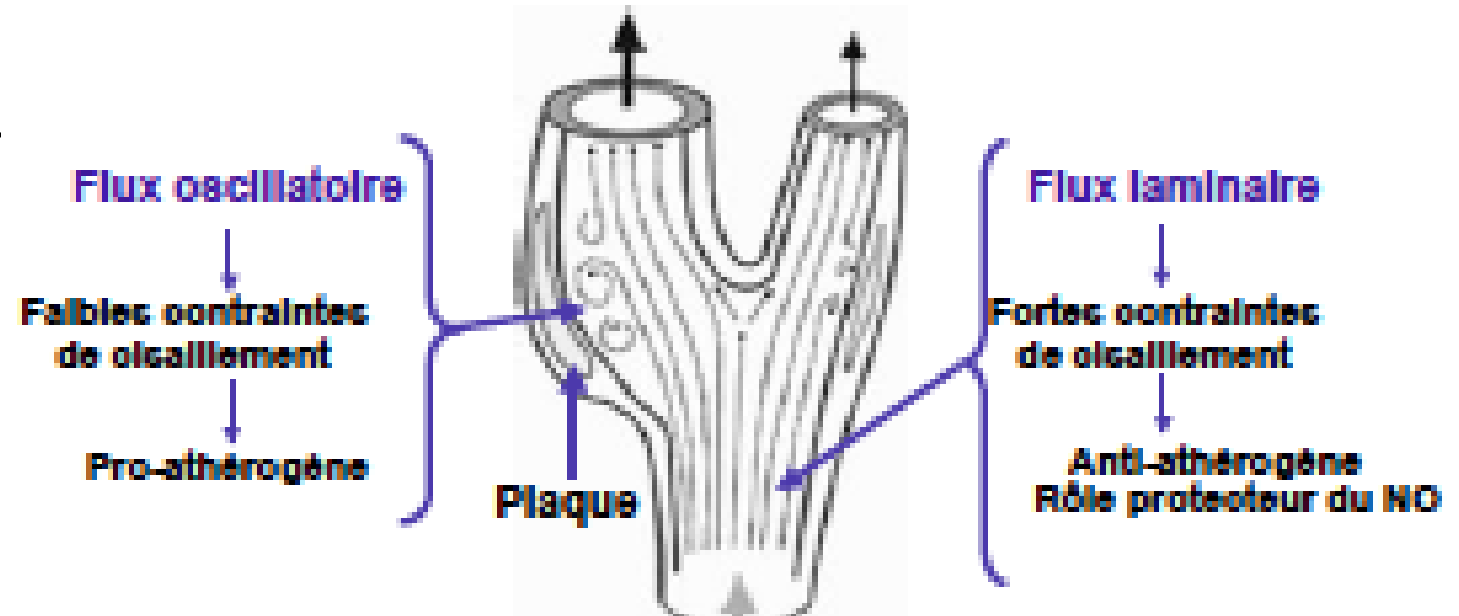
Endothélium ou intima=Transducteur = **FONCTION ENDOTHELIALE**

- Capte des informations au niveau du sang et les traduit en réponse physiologique
- Régule les fonctions hémodynamiques par sécrétion de substances vasorelaxantes (NO et Pcy) et vasoconstrictrices
- Module l'homéostasie des vaisseaux en intervenant sur la perméabilité vasculaire, le tonus vasculaire, la coagulation et l'angiogénèse

Media = Effecteur CELLULES MUSCULAIRES LISSES Permet de faire varier le diamètre du vaisseau

Site de formation des plaques

- Coronaires
- Artères crâniennes et extra-crâniennes
- Crosse aortique
- Fémorales
- Rénales

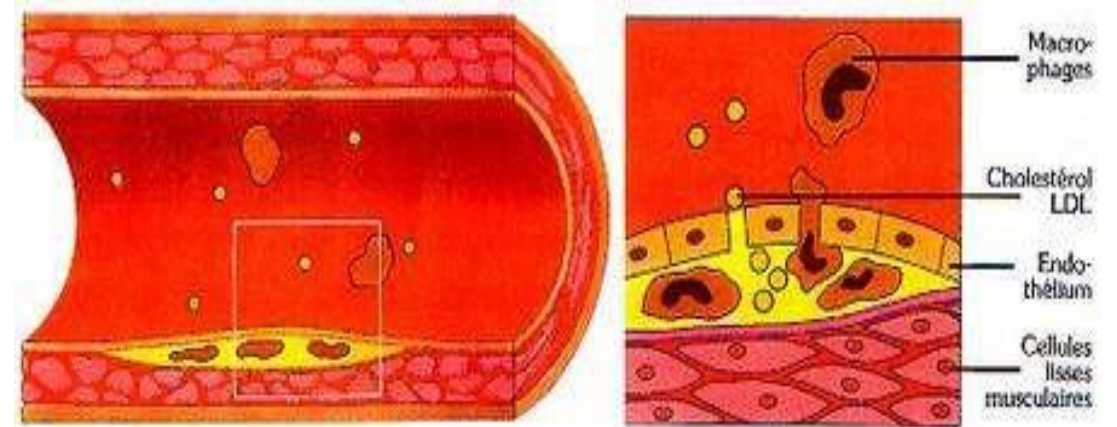


Étapes de la formation de la plaque

Type de plaque	Élément principal	Caractéristiques
Type I	Macrophages spumeux	Premières semaines de vie
Type II	Stries lipidiques	Macrophages avec lipides phagocytés
Type III	Lésion intermédiaire	Dépôts lipidiques extra cellulaires
Type IV	Cœur lipidique	Regroupement pour former le cœur lipidique
Type V	Plaque athéromateuse	Fibrose qui isole le cœur (cap fibreuse)
Type VI	Plaque compliquée	Rupture/érosion aboutit des phénomènes thrombotiques

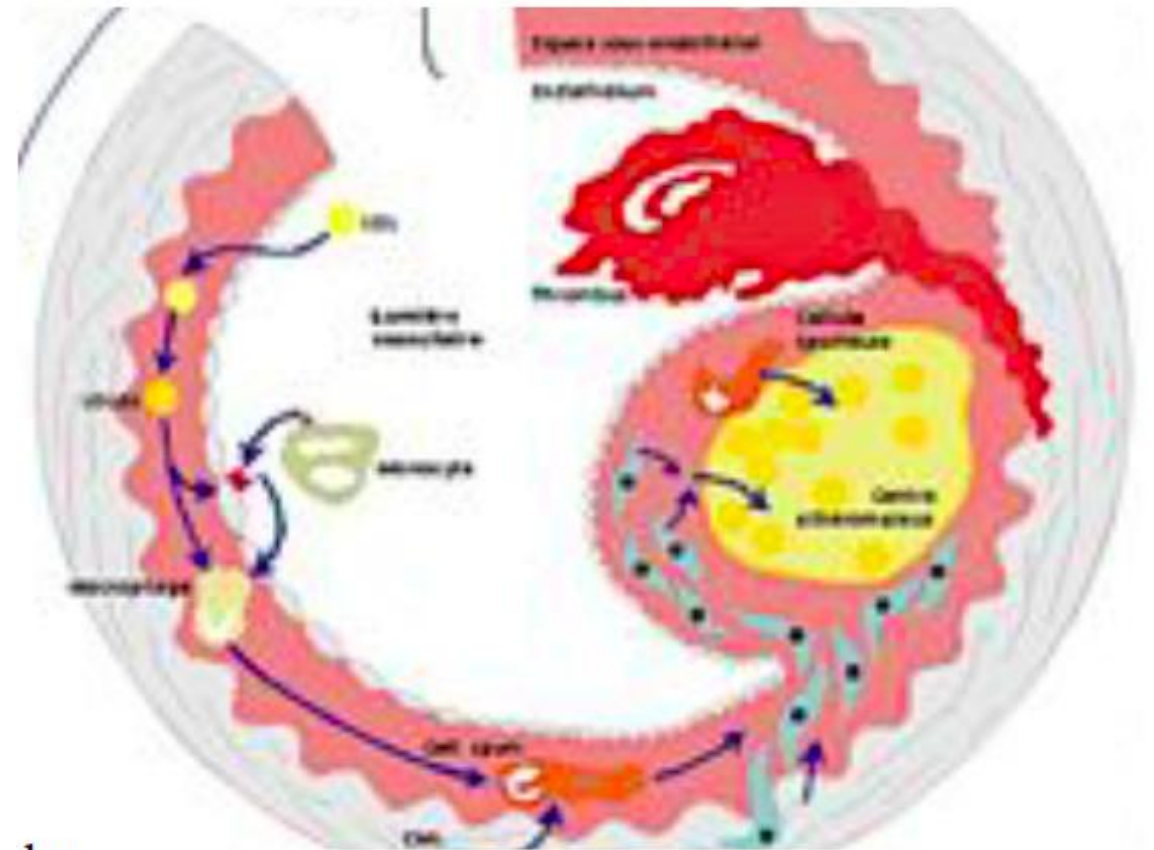
Genèse de la plaque

- Acteurs prépondérant
 - Lipoprotéines
 - 4 types cellulaires
 - Macrophages
 - Cellules endothéliales
 - Cellules musculaires lisses
 - Lymphocytes



Genèse de la plaque

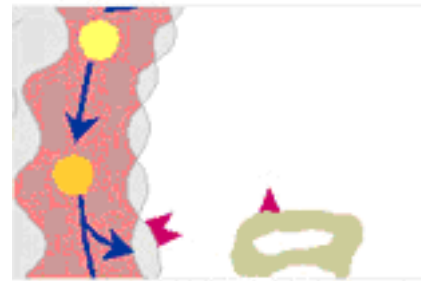
- Pénétration des lipoprotéines dans l'intima artérielle
- Recrutement des monocytes
- Transformation en macrophages puis en cellules spumeuses des monocytes
- Réaction inflammatoire
- Formation de la chape fibreuse (ou fibromusculaire)



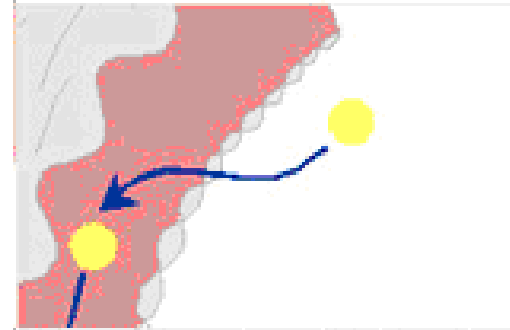
Strie lipidique

- Phénomène passif 2^{aire} au déséquilibre entrées/ sorties
- Quantité de LDL-cholestérol dans la circulation +++

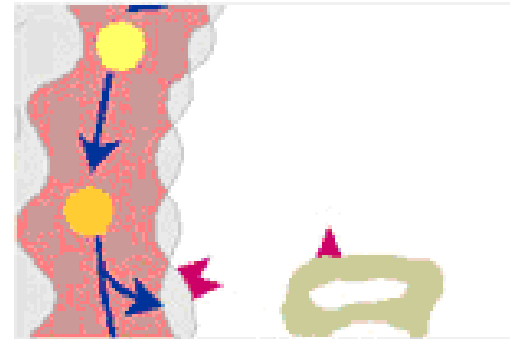
Oxydation des LDL ; activation endothéliale



Pénétration des LDL

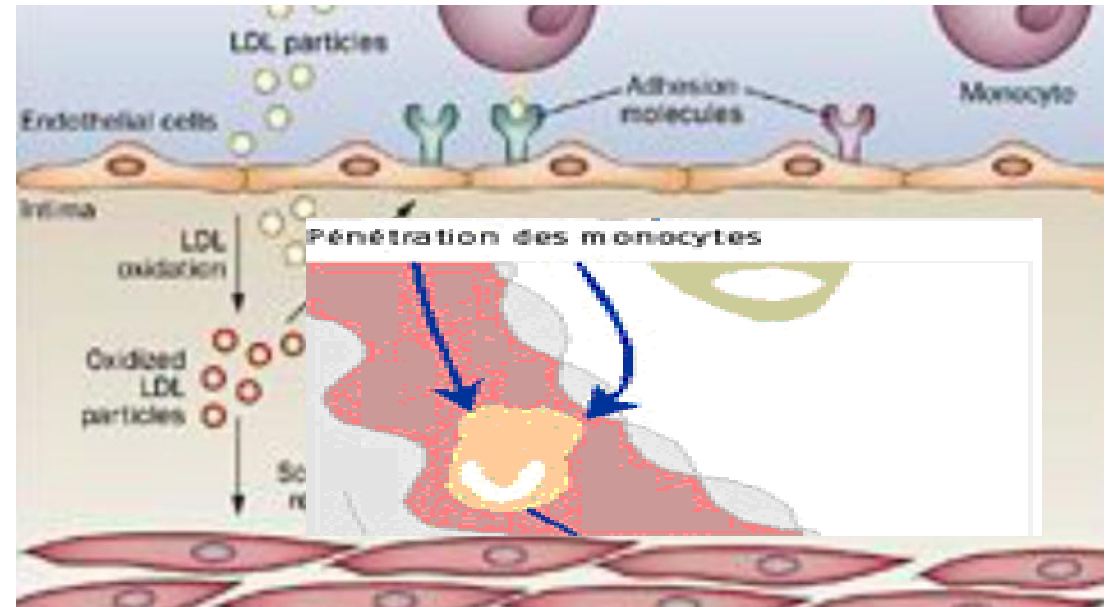


Oxydation des LDL ; activation endothéliale



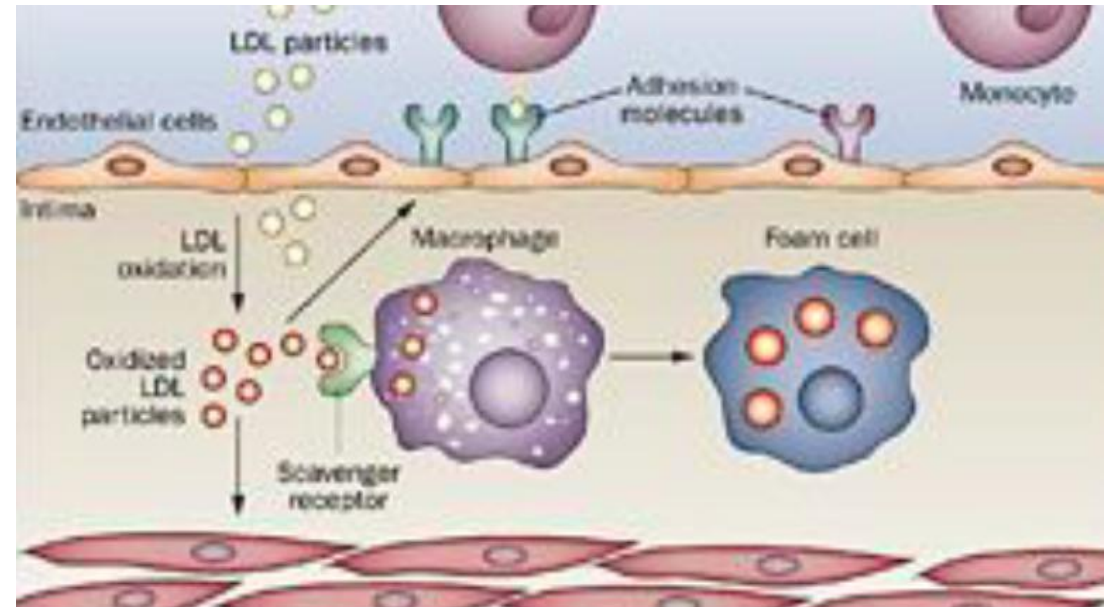
Strie lipidique

- Expression à la surface endothéliale de molécules d'adhésion VCAM-1 ou ICAM-1
- Adhésion monocytaire à la surface endothéliale par des intégrines
- Pénétration dans l'espace sous endothélial sous l'influence de MCP-1



Cellules spumeuses

- Transformation en macrophages sous l'influence du M-CSF
- Transformation en cellules spumeuses par l'intermédiaire de « scavengers »
- Réaction inflammatoire chronique importante pour la croissance de la plaque (véritable phénomène d'auto-amplification)



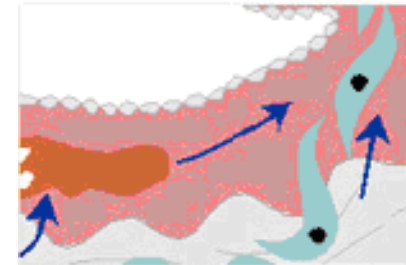
Inflammation

- Macrophage responsable de la production de
 - Nombreuses cytokines pro-inflammatoires (TNF-alpha, IL-1, etc.) favorisant l'activation endothéliale
 - Production de métalloprotéinases responsables d'une dégradation de la matrice extracellulaire
- Existence d'équilibres complexes :
 - Certaines cytokines anti-inflammatoires: IL-10
 - Inhibiteurs de métalloprotéinases (TIMP-1, TIMP-2)

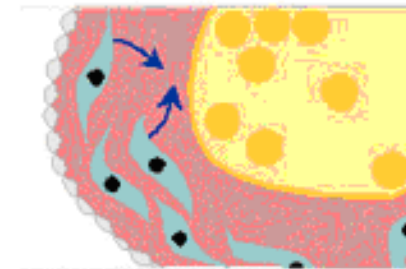
Chape fibreuse

- Formation du centre athéromateux et de la chape fibreuse
 - Lipides de la plaque intracellulaires puis aussi extracellulaires
 - Regroupement pour former un amas appelé cœur lipidique ou centre athéromateux
 - Plaque adulte = chape fibromusculaire isolant le centre lipidique de la lumière artérielle

Migration des CML



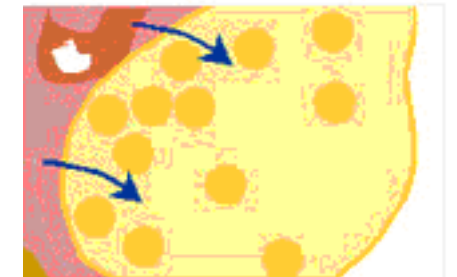
Sécrétion de Collagène, fibres élastiques et



Accumulation de TC, Lip., CML et cell. spu



Formation du noyau lipidique



Chape fibreuse

- Formation du centre athéromateux et de la chape fibreuse
 - Composition de la chape fibreuse:
 - Protéines de matrice extracellulaire (collagène, élastine, protéoglycanes)
 - Cellules musculaires lisses
 - Prolifération sous l'influence de PDGF (platelet derived growth factor)
 - Changement de phénotype des cellules musculaires lisses avec transition d'un phénotype différencié « contractile » vers un phénotype dédifférencié « sécrétoire »
 - Stabilité de la plaque liée à l'intégrité de la chape fibreuse

ÉVOLUTION DE LA PLAQUE JUSQU'À LA RUPTURE

- Évolution sur de nombreuses années
- Sténose >50% = manifestations ischémiques
 1. Progression de la plaque: lente vers la sténose
 2. Remodelage artériel
 - Augmentation de volume d'une plaque peut être compensée par une augmentation de taille du vaisseau: remodelage compensateur
 - Possibilité de remodelage constrictif avec une diminution de calibre du vaisseau: fibrose de l'adventice et/ou de la média ??

ÉVOLUTION DE LA PLAQUE JUSQU'À LA RUPTURE

3. Évolution anévrysmale avec risque de rupture

4. Anomalies de vasomotricité, spasme

Liée à la dysfonction endothéliale

➤ Anomalie de la production NO puissant vasodilatateur

➤ Vasoconstriction

➤ Apparition de spasme

ÉVOLUTION DE LA PLAQUE JUSQU'À LA RUPTURE

5. Régression

6. Accidents aigus:

- Risque permanent
- Souvent d'origine mécanique
- Rupture: atteinte de la chape fibreuse
- Érosion : atteinte de l'endothélium
- Thrombose



ÉVOLUTION DE LA PLAQUE JUSQU'À LA RUPTURE

- FACTEURS DE RUPTURE

- Extrinsèques:

- Poussée HTA
 - Effort important

- Intrinsèques

- Dépendent de la structure de la plaque
 - Représentent la vulnérabilité au sens strict de la plaque

ÉVOLUTION DE LA PLAQUE JUSQU'À LA RUPTURE

- Facteurs de vulnérabilité +++
 - Composition relative en lipides et en tissu fibreux
 - Plaques vulnérables à plus haut risque de rupture comportent un centre lipidique important et une chape fibreuse relativement fine
 - Solidité de la chape fibreuse
 - Régulation de la matrice extracellulaire par diverses cytokines

ÉVOLUTION DE LA PLAQUE JUSQU'À LA RUPTURE

- Autres facteurs déstabilisant les plaques d'athérosclérose :
 - Apoptose des cellules de la plaque
 - Rupture de néovaisseaux à l'intérieur même de la plaque
 - Infection
 - CMV
 - *Chlamydia pneumoniae*

EVOLUTION THROMBOTIQUE SUR PLAQUE ERODEE OU ROMPUE

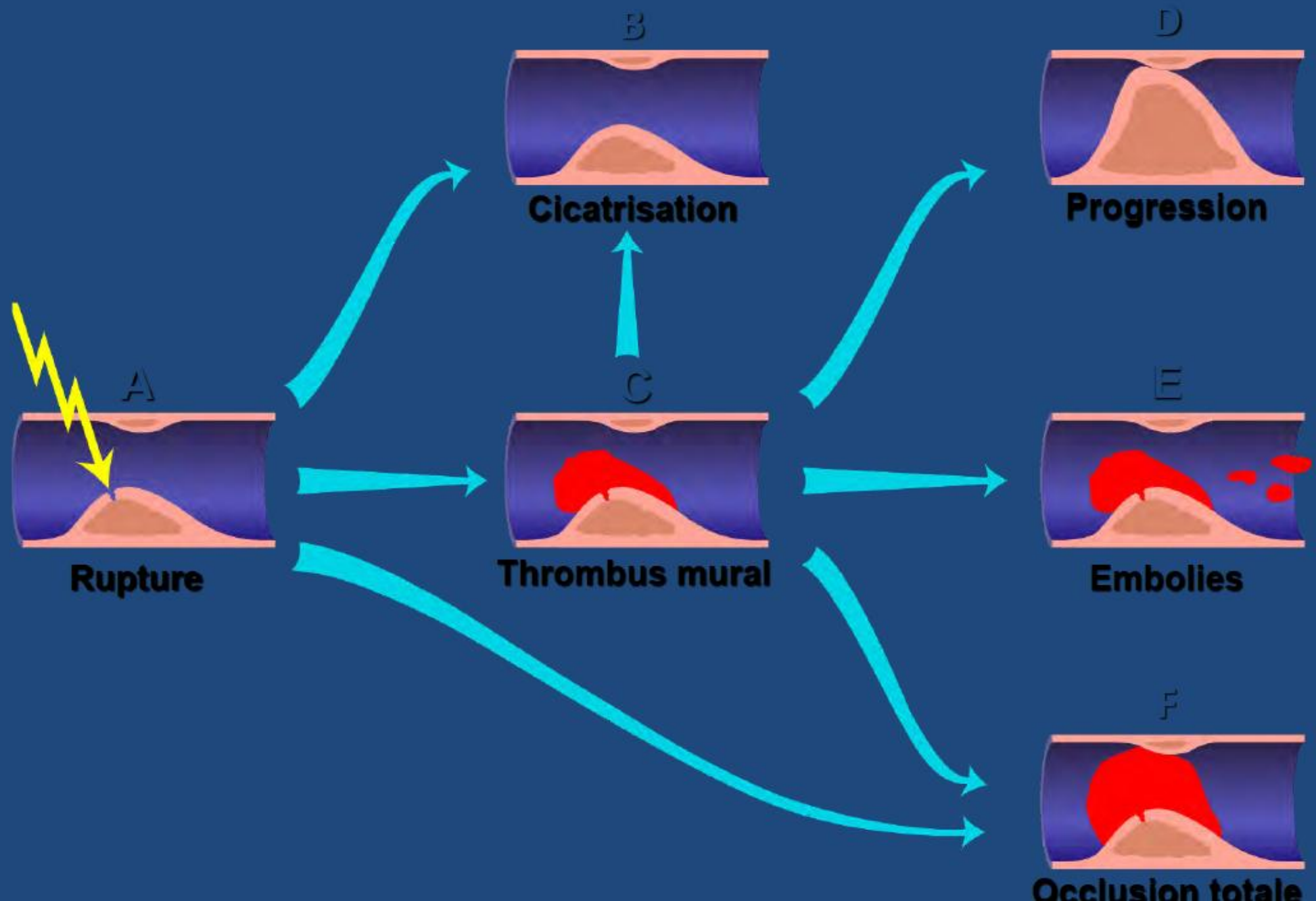
- Point de départ: érosion ou rupture
- Réaction thrombotique initiale composée de plaquettes
- Si taille suffisante pour perturber significativement le flux, apparition de coagulation plasmatique permettant de stabiliser le thrombus jusqu'à l'occlusion
- Existence de facteurs extrinsèques ou intrinsèques de susceptibilité à la thrombose d'origine

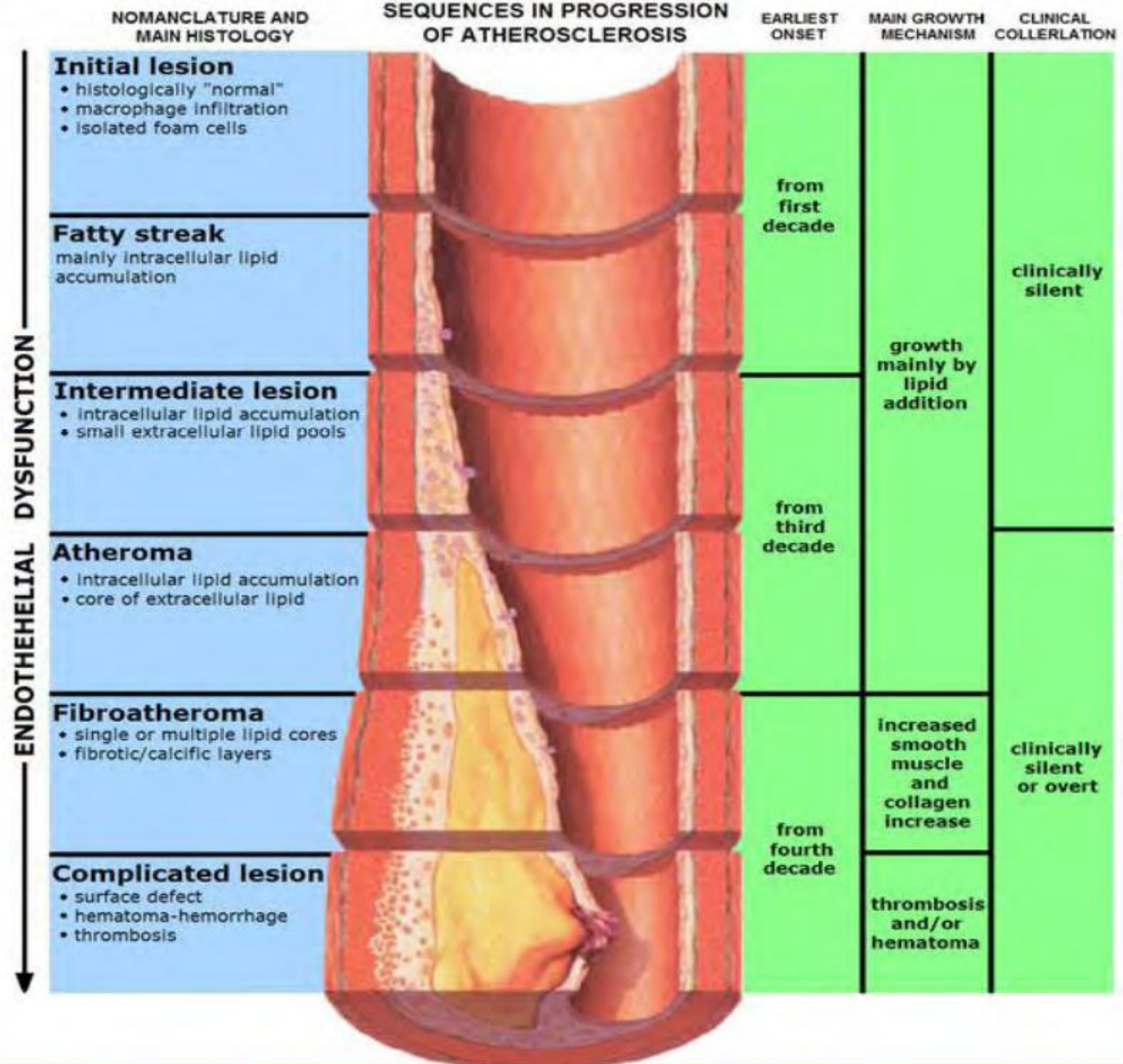
EVOLUTION THROMBOTIQUE SUR PLAQUE ERODEE OU ROMPUE

- Facteurs extrinsèques
 - Anomalies plaquettaires
 - Anomalies du système de la coagulation
 - Fibrinolyse
 - Facteurs rhéologiques
- Facteurs intrinsèques

EVOLUTION DU PROCESSUS THROMBOTIQUE

- Evolution locale: Variable
- Evolution à distance: risque d'embolie dans le territoire d'aval





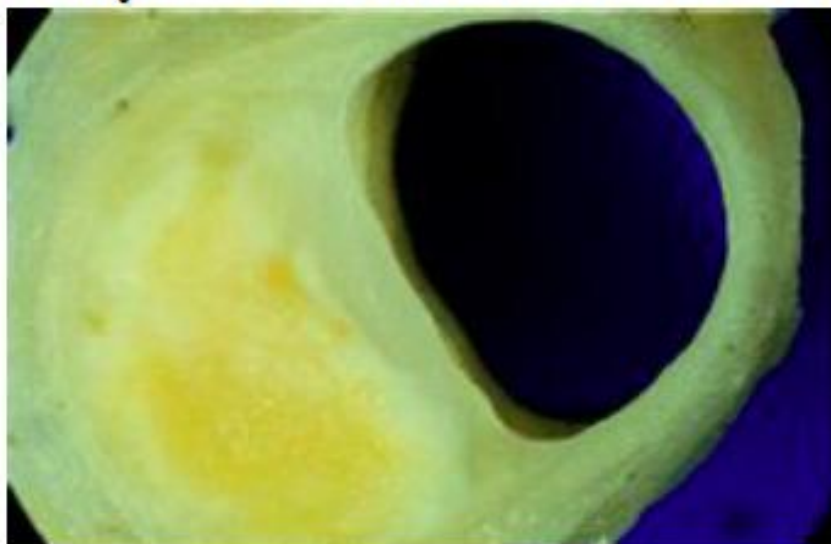
Hypertension

Dyslipidémie

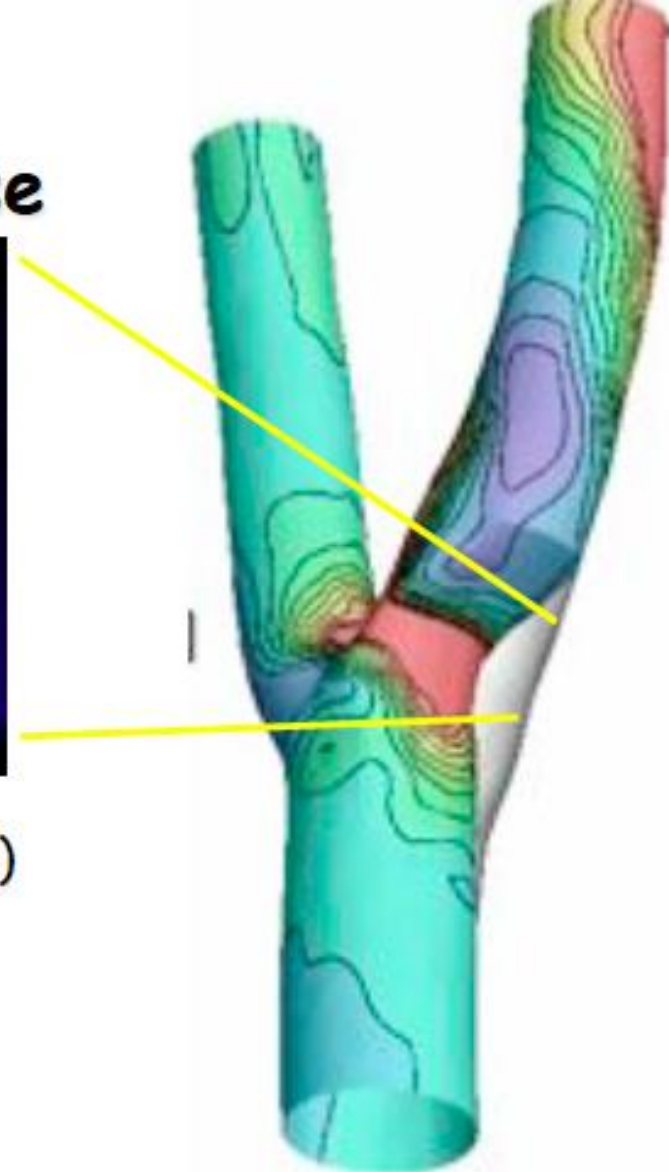
Diabète

Tabagisme

Plaque d'athérosclérose

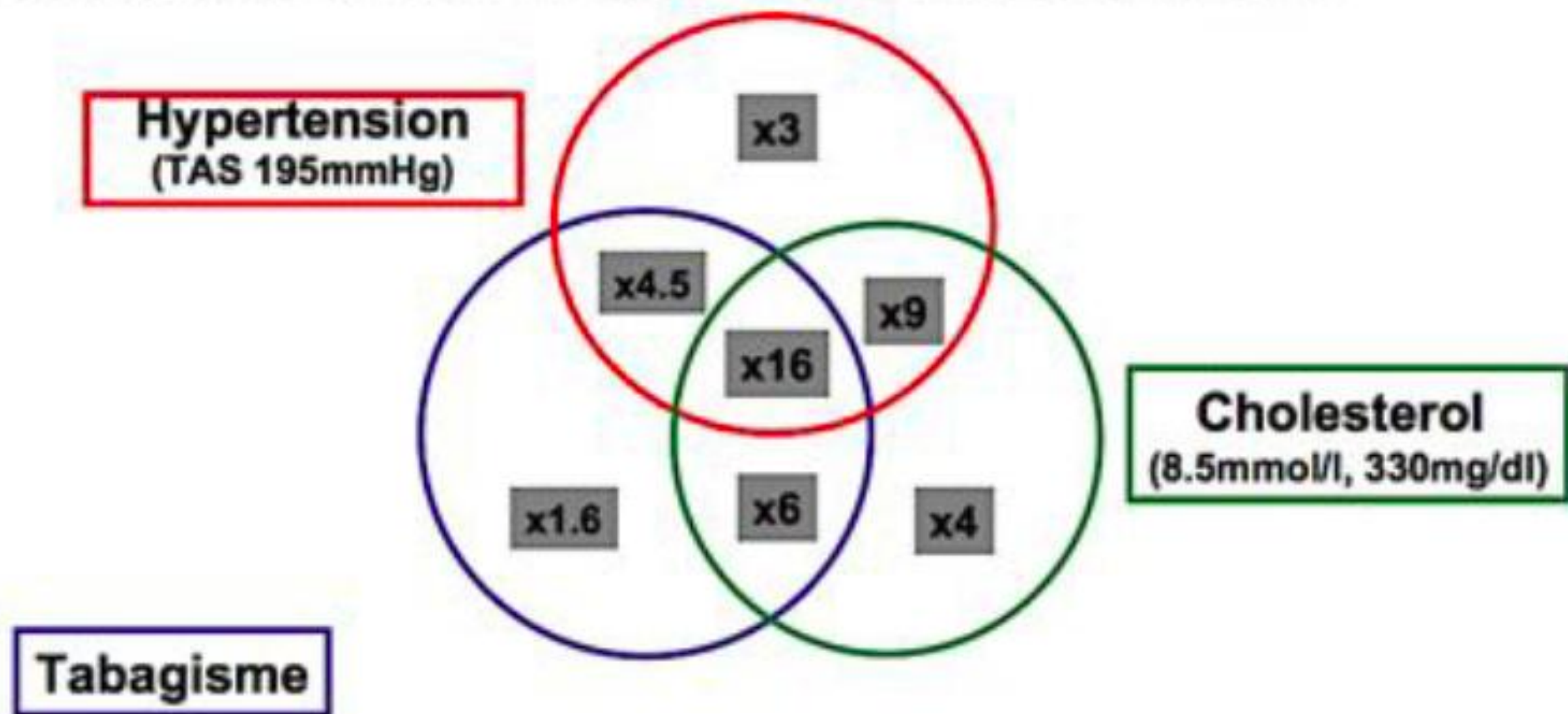


(Davies MJ et al, *Circulation* 1996)

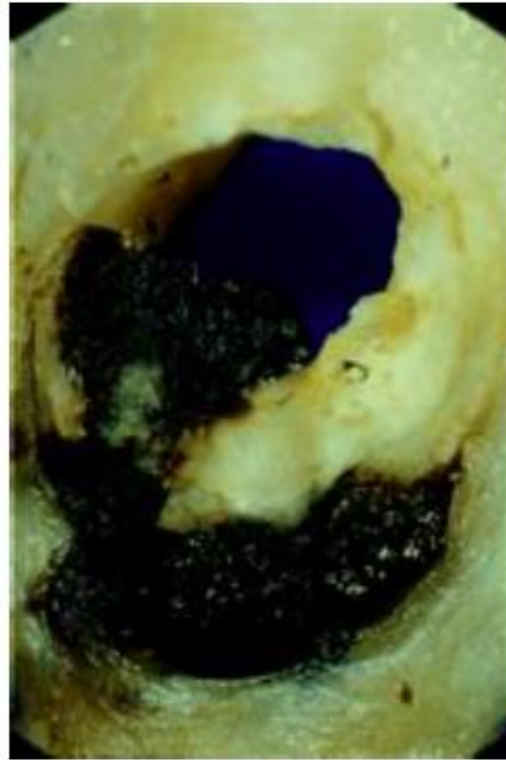
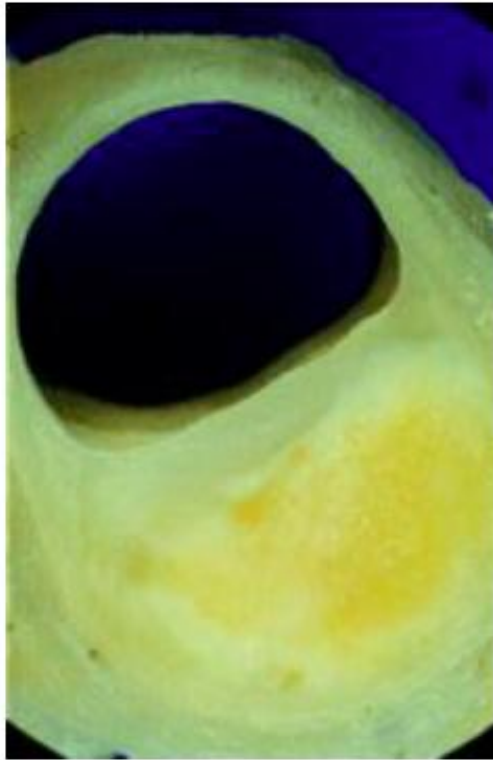


- + facteurs de risque endocrininiens (obésité, ménopause),
- + facteurs génétiques (antécédents familiaux d'accidents cardio-vasculaires)
- + facteurs environnementaux (sédentarité, agents infectieux, stress)

Le risque varie en fonction de l'accumulation des facteurs de risque



Conséquences cliniques

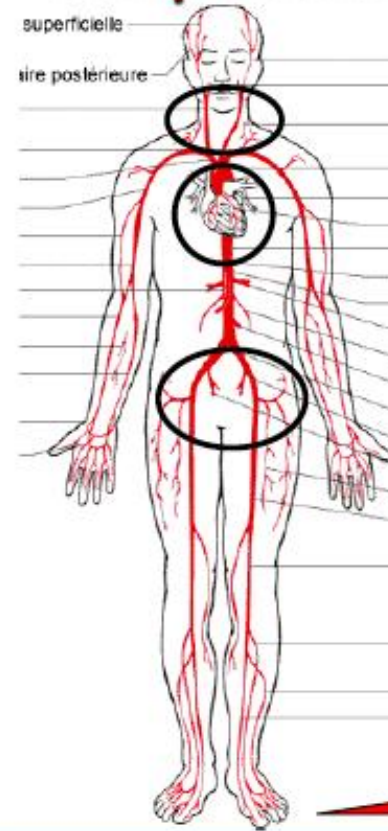


Plaque d'athérosclérose
stable dite silencieuse

Rupture de plaque
Thrombose

(Davies et al, *Circulation* 1996)

Complications cliniques



AVC

**Infarctus du
myocarde**

**Artériopathie
oblitérante
des membres
inférieurs**



Conclusion

- Remaniements de l'intima des artères de gros et moyen calibre
- Influence des FDRCV
- Responsable d'accident vasculaire