

Athérogenèse : mécanismes et histologie de la plaque

- Révision 28/10/2020 ATHEROME : Athérome = association variable de remaniements de l'intima des artères de gros et moyen calibre (accumulation focale de lipides, glucides complexes, sang et produits sanguins, tissus fibreux, dépôts calcaires) avec remaniements de la média. Principale cause des maladies cardio-vasculaires :
- 1ère cause de mortalité mondiale, 2ème en France (< cancers), en depuis 30 ans, mais reste la 1ère cause chez les femmes
- Incidence plus fréquente chez l'homme (3-5/1), différence avec l'âge, mais SCA en chez femmes (jeunes : tabac).
- Prévalence en augmentation : vieillissement des populations, réduction de mortalité (progrès de prévention/traitement)
- En dans les pays en voie de développement et en dans les pays développés ; gradient Nord/Sud et Est/Ouest : plutôt lié à la diversité des facteurs environnementaux et habitudes alimentaires qu'à des différences génétiques
- Athéro-genèse : Perméabilité endothéliale t pénétration de LDLc sanguin (noyau lipidique) toxydation par les radicaux libres du LDLc qui devient cytotoxique t expression de molécules d'adhérence endothéliales t recrutement de monocytes t captation du LDLc oxydé (rôle des récepteurs scavengers), transformation des monocytes en macrophages et cellules spumeuses t réaction inflammatoire, recrutement/ multiplication de CML de la média via l'activation des plaquettes (PDGF) t sécrétion de facteurs de croissance, collagène et MEC t centre lipidique (cellules spumeuses + tissu inflammatoire) t tardivement chape fibreuse Dysfonction endothéliale favorisée par le tabagisme et les LDL oxydées (diminution des capacités vasodilatatrices et antithrombotiques), et réaction inflammatoire auto-entretenu aggravant la dysfonction endothéliale et sécrétant des métalloprotéases destructrices de la MEC.

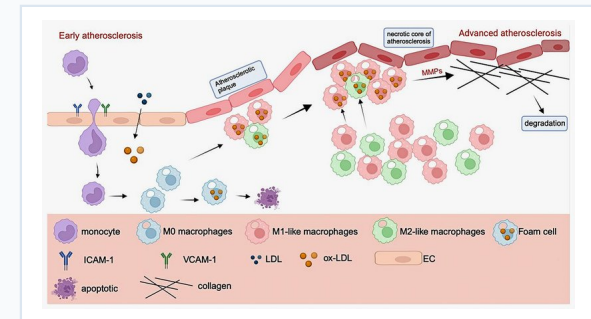
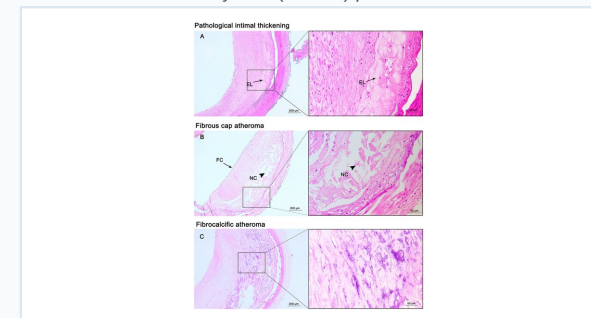


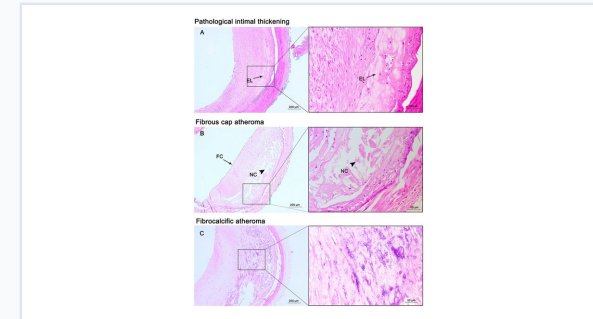
Schéma des mécanismes cellulaires de l'athérogenèse : les monocytes circulants adhèrent à l'endothélium activé (via les molécules d'adhésion ICAM-1 et VCAM-1), puis migrent dans l'intima où ils se différencient en macrophages. Ces macrophages internalisent les LDL oxydés (LDL-ox) pour former des cellules



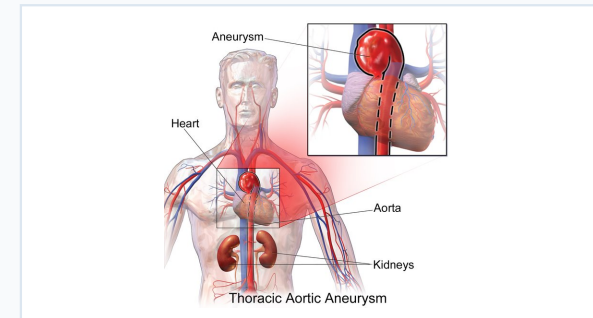
Coupe histologique illustrant la progression des lésions athéromateuses : (A) épaississement intimal pathologique précoce (EL : lipides extracellulaires) ; (B) athérome à chape fibreuse (FC : fibrous cap) avec centre nécrotique (NC : necrotic core) bien constitué ; (C) athérome fibrocalcifié, stade avancé avec dépôts
Source : Wikimedia Commons (CC)

Athérogenèse : mécanismes et histologie de la plaque (suite)

- Histologie : Strie lipidique (précoce) : petite macule jaunâtre soulevant l'intima, lésion réversible
- Plaque d'athérome : noyau lipidique (cellules spumeuses = CML et macrophages contenant du LDLc oxydé) avec un noyau nécrotique centrale + chape fibreuse
- Complications : calcification, ulcération, hémorragie intraplaque, thrombose intraplaque, rupture
- Mécanismes Evolution naturelle chronique : Progression de la plaque athéromateuse : surtout par poussées, avec réduction progressive de la lumière artérielle t généralement symptomatique dès 70% de sténose.
- Remodelage artériel : modification du diamètre du vaisseau (compensateur ou constrictif)
- Développement d'anévrismes : altération de la structure pariétale du vaisseau, destruction de la MEC



Coupes histologiques montrant la progression de la plaque d'athérome : épaissement intimal pathologique (A), plaque fibrolipidique avec noyau nécrotique et chape fibreuse (B), puis plaque fibrocalcifiée (C) - de la strie lipidique réversible à la plaque compliquée.

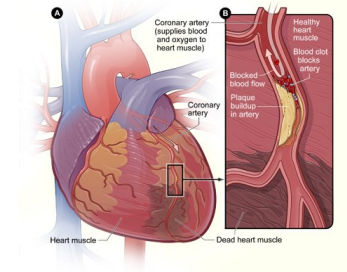


Anévrisme de l'aorte thoracique : dilatation localisée de la paroi artérielle par altération de la matrice extracellulaire, illustrant le remodelage artériel et le développement d'anévrismes au cours de l'évolution chronique de l'athérome.

Source : Wikimedia Commons (CC)

Athérogenèse : mécanismes et histologie de la plaque (suite)

- Evolution naturelle aiguë : Ulcération : thrombose pariétale
- Rupture ou fissure (par érosion ou déchirure de la chape fibreuse) : formation immédiate d'un thrombus entraînant des accidents aigus par réduction ou obstruction de la lumière, avec risque d'embolies
- Hémorragie intraplaque (brusque du volume de la plaque pouvant rompre la chape fibreuse)
- Facteurs prédisposant : inflammation, chape fibreuse fine (lésion récente), très lipidique t concerne le plus souvent des plaques d'athérome peu sténosantes jeunes
- Touche : - Les artères de gros et moyen calibre : aorte et ses branches, extension à plusieurs territoires habituelle
- Surtout à proximité de flux artériels turbulents : ostium, bifurcation, zone de contrainte mécanique



Rupture de plaque athéromateuse avec formation d'un thrombus occlusif dans une artère coronaire, provoquant la nécrose du territoire myocardique d'aval - illustration de l'évolution aiguë par rupture/fissure de la chape fibreuse.

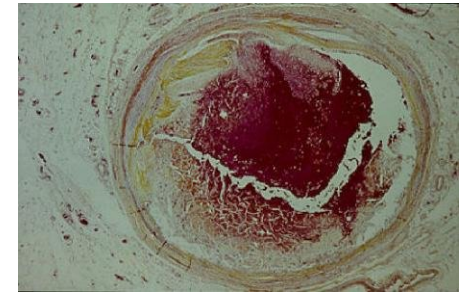


Pièce d'endartériectomie : volumineuse plaque d'athérome au niveau d'une bifurcation artérielle, zone de flux turbulent classiquement la plus exposée aux complications aiguës (gros et moyen calibre, ostium, bifurcation).

Source : Wikimedia Commons (CC)

Évolution de la plaque d'athérome

- Localisation : Carotide, artères sous-clavières, artères vertébrales, crosse aortique : AVC
- Coronaire : cardiopathie ischémique
- Aorte thoracique ou abdominale : anévrisme
- Sténose des artères rénales : HTA, insuffisance rénale
- Sténose des artères digestives : ischémie mésentérique
- Sténose des artères des membres inférieurs : artériopathie oblitérante
- FdR : Influencent le développement de l'athérome, la fréquence de survenue de complications et leur récurrence



Coupe histologique d'une artère coronaire montrant une volumineuse hémorragie intraplaque (zone hémorragique centrale) : l'évolution d'une plaque d'athérome peut se faire vers la rupture de la chape fibreuse, exposant le contenu thrombogène du centre lipidique au flux sanguin, ou vers une hémorragie intraplaque qui augmente

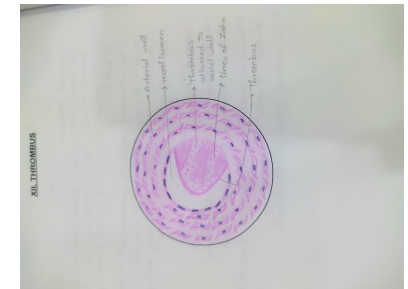


Schéma (coupe transversale d'une artère) d'un thrombus occlusif attaché à la paroi vasculaire, avec les classiques « lignes de Zahn » (alternance de couches claires riches en plaquettes/fibrine et de couches sombres riches en globules rouges) : ces lignes signent la formation du thrombus au sein d'un flux sanguin circulant (thrombus

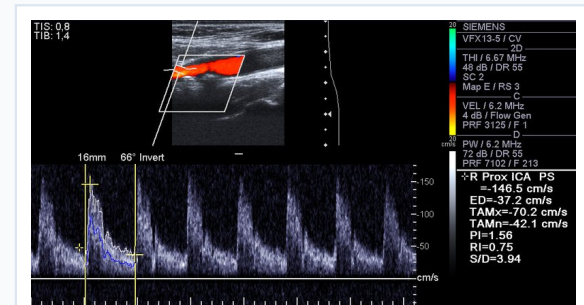
Source : Wikimedia Commons (CC)

Évolution de la plaque d'athérome (suite)

- FdRCV principaux : tabagisme, HTA, dyslipidémie, diabète
- FdRCV non modifiables : âge, sexe masculin, atcds familiaux
- Facteurs prédisposant : obésité, sédentarité, stress, conditions psychosociales
- Marqueurs de risque (associé à une du risque, sans lien de causalité) : marqueurs inflammatoires (CRP), ou témoins infra-cliniques de l'athérome (plaques carotidiennes en échographie...)
- Evolution naturelle : Début très précoce, dès l'enfance ; progression variable selon les FdRCV et les processus de vieillissement
- Aggravation par étapes silencieuses, dépendant du développement intermittent des plaques



Mesure de la pression artérielle : l'HTA est l'un des principaux facteurs de risque cardiovasculaire modifiables avec le tabagisme, la dyslipidémie et le diabète, à rechercher systématiquement lors du bilan de risque.

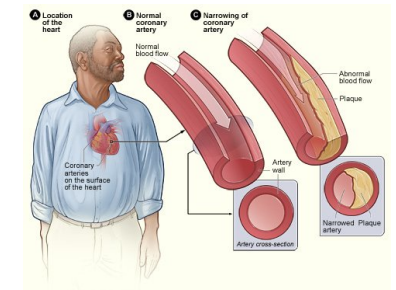


Écho-doppler d'une sténose de l'artère carotide interne : la détection de plaques carotidiennes infra-cliniques constitue un marqueur de risque cardiovasculaire, témoin précoce de l'athérome débutant dès l'enfance.

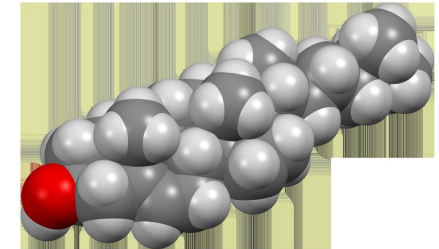
Source : Wikimedia Commons (CC)

Évolution de la plaque d'athérome (suite)

- Réductions successives des lumières artérielles t ischémie chronique stable : angor d'effort, claudication intermittente, claudication digestive...
- Rupture t complication aiguë clinique : SCA, AVC ischémique, ischémie aiguë de MI, ischémie mésentérique... t La gravité des accidents n'est pas toujours proportionnelle à l'ancienneté ou à l'étendue de l'athérome (la rupture d'une plaque athéromateuse coronarienne jeune peut entraîner un IDM ou une mort subite), mais la probabilité de survenue ou de récurrence est très dépendante du nombre de FdRCV présents
- Révision 28/10/2020 Cibles de TTT : Diminuer la lésion endothéliale : suppression/traitement des FdRCV modifiables
- Diminuer l'accumulation de LDL : régime alimentaire, statine ou autre hypolipémiant
- Stabiliser la plaque (le risque de rupture) : statine
- Régression du volume des plaques : statine à forte dose ou anti-PCSK9 (hors recommandations)



Artère coronaire normale (B) versus rétrécie par une plaque d'athérome (C) : la réduction progressive de la lumière artérielle est responsable de l'ischémie chronique stable (angor d'effort, claudication intermittente).

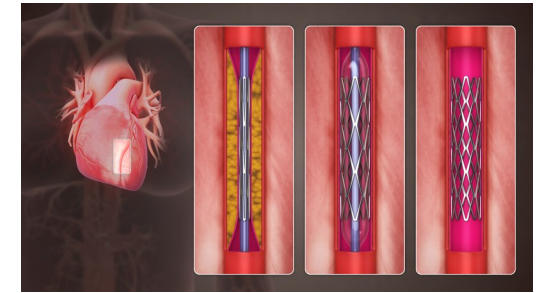


Molécule de cholestérol (LDL) : sa diminution par statine ou régime adapté constitue une cible thérapeutique majeure de l'athérome, permettant de stabiliser voire de faire régresser le volume des plaques.

Source : Wikimedia Commons (CC)

Évolution de la plaque d'athérome (suite)

- Diminuer l'inflammation : aspirine, statine
- Diminuer les contraintes mécaniques : antihypertenseur
- Diminuer les extensions de thromboses lors de rupture de plaque : antiplaquettaire et héparine en urgence
- Traitement du retentissement des sténoses : insuffisance coronarienne stable, ischémie, sténose serrée des carotides ou des artères rénales, AOMI...
- Traitement des complications CV : SCA, AVC, dissections aortiques, ischémies aiguës des membres inférieurs...
- Traitement des lésions athéromateuses les plus menaçantes : angioplastie ou pontage coronarien/des MI, chirurgie ou angioplastie carotidienne, cure chirurgicale ou endoprothèse d'anévrisme...



Principe de l'angioplastie coronaire avec mise en place d'une endoprothèse (stent) : technique de revascularisation des lésions athéromateuses les plus menaçantes lorsque le traitement médical seul ne suffit pas.



Intervention de chirurgie vasculaire (pontage, cure d'anévrisme) : traitement de référence des lésions athéromateuses sévères ou des complications cardiovasculaires aiguës ne relevant pas d'un traitement endovasculaire.

Source : Wikimedia Commons (CC)

Patient polyathéromateux : bilan multi-territorial

- PATIENT POLYVASCULAIRE : Lésion athéromateuse multifocale : atteinte athéromateuse de ≥ 2 territoires différents, symptomatique ou asymptomatique mais significative (sténose carotidienne $\geq 70\%$ par exemple) Associations fréquentes :
 - Coronaropathie : AOMI (20%), sténose carotidienne (20%), sténose des a. rénales (20%)
 - Artériopathie des MI ou sténose carotidienne ou anévrisme aorte abdominale : atteinte coronarienne dans 40-50% t Recherche d'autres localisations chez tout patient présentant une lésion athéromateuse : dépistage et suivi. Les patients atteints d'AOMI sont ceux ayant le plus souvent une atteinte polyvasculaire associée.
 - Evaluation des FdRCV
 - Recherche des FdRCV
 - Calcul du risque cardio-vasculaire global

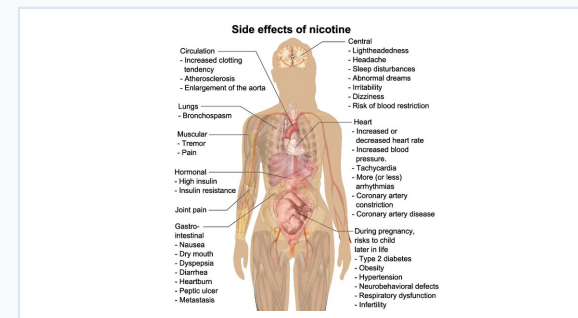
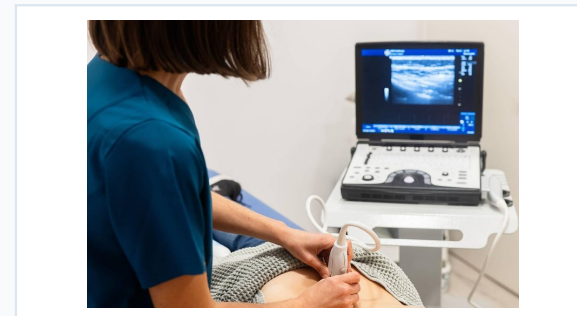


Schéma des effets systémiques de la nicotine sur l'organisme : au niveau cardiovasculaire, le tabac favorise l'athérosclérose, la dilatation de l'aorte, la maladie coronarienne, les troubles du rythme et l'élévation de la pression artérielle - mais ses effets délétères touchent également les poumons, le système nerveux central, le tube



Réalisation d'une échographie-doppler vasculaire : cet examen non invasif, reproductible et peu coûteux, est l'outil de première intention du bilan multi-territorial chez le patient polyathéromateux. Il permet de dépister un anévrisme de l'aorte abdominale, une sténose carotidienne ou une artériopathie des membres inférieurs, souvent

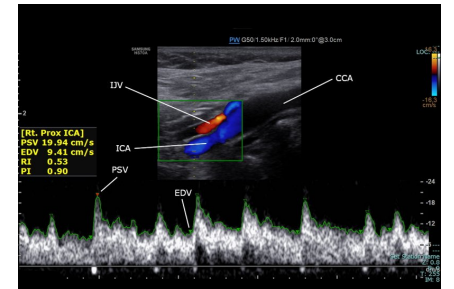
Source : Wikimedia Commons (CC)

Patient polyathéromateux : bilan multi-territorial (suite)

- Bilan d'extension des lésions : Bilan clinique systématique de tous les territoires : au diagnostic puis annuel
- ECG systématique
- Mesure de l'IPS aux membres inférieurs
- Dépistage de l'anévrisme de l'aorte abdominale (notamment chez les hommes > 65 ans)
- Localisation Signe clinique Examen complémentaire TDM/IRM cérébrale Echo-Doppler TSA Carotide, sous-clavière, vertébrale Flou visuel, paresthésie, hémiplégie, aphasie Souffle carotidien Bilan : Coronaires Angor d'effort, IDM, dyspnée ECG systématique Test d'ischémie, coroscanner, coronarographie
- Aorte abdominale Masse battante abdominale Souffle abdominal Echographie abdominale en 1ère intention TDM/IRM abdominal



Échographie abdominale de dépistage : examen de première intention pour rechercher un anévrisme de l'aorte abdominale, en particulier chez l'homme de plus de 65 ans, dans le cadre du bilan d'extension du patient polyathéromateux.



Écho-doppler des troncs supra-aortiques (artère carotide commune et interne) : examen de référence devant un souffle carotidien, pour rechercher une atteinte carotidienne associée chez le patient polyathéromateux.

Source : Wikimedia Commons (CC)

Traitement médical de l'athérome (cibles et médicaments)

- Artère mésentérique Angor mésentérique = douleur et/ou météorisme post-prandial Angio-TDM/IRM abdominale
- Artère rénale IR, OAP flash, HTA résistante, souffle abdominal Echo-Doppler des artères rénales Hypokaliémie, TDM/IRM
- Echo-Doppler des MI en 1ère intention TDM/IRM des MI : Artères des MI Abolition pouls périphérique, claudication intermittente, impuissance, trouble trophique
- Prise en charge des FdRCV : Sevrage tabagique
- RHD : diététique, éducation thérapeutique, compréhension de la maladie (signes d'alarme...), activité physique régulière et fréquente
- Traitement médicamenteux : HTA, diabète, dyslipidémie
- TTT Traitement médicamenteux : Aspirine anti-agrégante (75 à 325 mg/j) : systématique, très rarement contre-indiqué

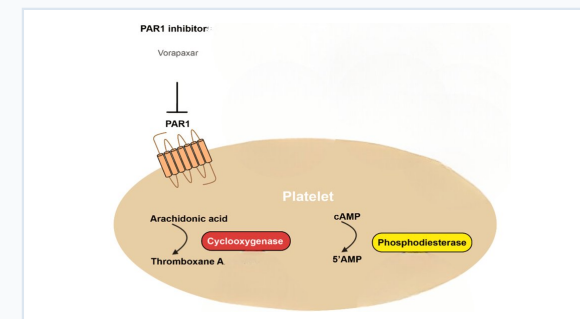
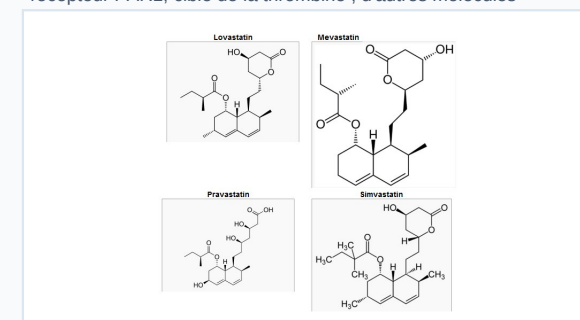


Schéma des cibles pharmacologiques des antiagrégants plaquettaires : l'aspirine inhibe la cyclo-oxygénase (COX) plaquettaire, bloquant la production de thromboxane A2 (puissant agrégant) à partir de l'acide arachidonique ; le vorapaxar inhibe le récepteur PAR1, cible de la thrombine ; d'autres molécules



Structures chimiques de plusieurs statines (lovastatine, mévastatine, pravastatine, simvastatine) : ces molécules, dérivées de produits naturels (mévastatine) ou synthétiques, partagent une structure analogue au mévalonate qui leur permet d'inhiber compétitivement l'HMG-CoA réductase, enzyme limitante de la synthèse hépatique du

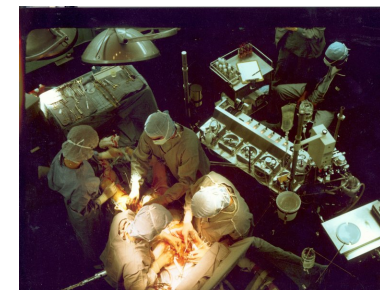
Source : Wikimedia Commons (CC)

Traitement médical de l'athérome (cibles et médicaments) (suite)

- Clopidogrel (Plavix®) : si intolérance à l'aspirine ou atteinte polyvasculaire compliquée
- Statine : systématique avec des objectifs de prévention secondaire
- IEC/ARA2 : le risque d'IDM et d'AVC, freine l'atteinte rénale
- beta-bloquant : efficacité prouvée uniquement après un IDM
- Révision 28/10/2020 Prise en charge spécifique selon la TTT localisation : Chirurgie d'un anévrisme de l'aorte abdominale si diamètre > 5,5 cm ou > 0,5 cm/an
- Endartériectomie d'une sténose carotidienne asymptomatique si > 60%, ou plus souvent > 80%, si espérance de vie > 5 ans
- Revascularisation myocardique (angioplastie ou pontage) après tout SCA en cas de sténose coronaire significative (> 70%), ou plus rarement en cas d'ischémie silencieuse ou d'angor stable (faible seul d'ischémie à l'effort, territoire d'ischémie étendue, nécessité de chirurgie à haut risque (aorte abdominale...) ou fonction ventriculaire gauche altérée, exploration endocoronarienne prouvant sténose à risque) tEn cas de situation aiguë ou instable, la revascularisation de la lésion coupable est envisagée rapidement et sans prolonger le dépistage polyvasculaire tEn cas de nécessité de revascularisation multiple hors caractère urgent, la hiérarchie des différents territoires se décide au cas par cas en réunion multidisciplinaire



Traitement antiagrégant plaquettaire (aspirine, ou clopidogrel en cas d'intolérance) : pierre angulaire du traitement médical de l'athérome, associé systématiquement à une statine en prévention secondaire.



Revascularisation myocardique chirurgicale (pontage coronarien) sous circulation extracorporelle : indiquée après un SCA en cas de sténose coronaire significative (>70%) ou de lésions complexes nécessitant une décision multidisciplinaire.

Source : Wikimedia Commons (CC)