



HAL
open science

Rôle de la cellule endothéliale dans l'athérosclérose

Martine Lucano

► **To cite this version:**

Martine Lucano. Rôle de la cellule endothéliale dans l'athérosclérose. Sciences pharmaceutiques. 1997. dumas-01312864

HAL Id: dumas-01312864

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01312864>

Submitted on 9 May 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



1^{er} exemplaire

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

ANNEE : 1997

N° D'ORDRE : **7061**

**ROLE DE
LA CELLULE ENDOTHELIALE
DANS
L'ATHEROSCLEROSE**

THESE
PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN PHARMACIE
DIPLOME D'ETAT

Mademoiselle LUCANO Martine

[Données à caractère personnel]

Thèse soutenue publiquement le 22 décembre 1997 A 14 heures

Devant le jury composé de

- Madame M.J. Richard , HDR Présidente du jury
- Madame A.M. Roussel , Professeur de Biochimie
- Monsieur F. Laporte , MCUPH
- Monsieur C. Audinet , Docteur en Pharmacie

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

ANNEE : 1997

N° D'ORDRE :

**ROLE DE
LA CELLULE ENDOTHELIALE
DANS
L'ATHEROSCLEROSE**

THESE
PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN PHARMACIE
DIPLOME D'ETAT

Mademoiselle LUCANO Martine

[Données à caractère personnel]

Thèse soutenue publiquement le 22 décembre 1997 A 14 heures

Devant le jury composé de

Madame M.J. Richard , HDR Présidente du jury
Madame A.M. Roussel , Professeur de Biochimie
Monsieur F. Laporte , MCUPH
Monsieur C. Audinet , Docteur en Pharmacie

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE
Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté

M. le Professeur A. FAVIER

Vice Doyen

M. le Professeur J. CALOP

PROFESSEURS DE PHARMACIE

AGNIUS-DELORD	Claudine	Physique Pharmacie
ALARY	Josette	Chimie Analytique
BAKRI	Abdelaziz	Pharmacie Galénique
BENOIT-GUYOD	Jean-Louis	Chimie Toxicologie et Eco-toxicologie
CALOP	Jean	Pharmacie Clinique et Bio-technique
CUSSAC	Max	Chimie Thérapeutique
DEMENGE	Pierre	Physiologie/Pharmacologie
DROUET	Emmanuel	Microbiologie-Immunologie
FAVIER	Alain	Biochimie
GOULON	Chantal	Physique-Pharmacie
GRILLOT	Renée	Parasitologie
LECLERC	Gérard	Chimie Organique
MARIOTTE	Anne-Marie	Pharmacognosie
ROCHAT	Jacques	Hygiène environnement Droit et Economie Pharmaceutiques
ROUSSEL	Anne-Marie	Biochimie
SEIGLE-MURANDI	Françoise	Botanique et Cryptogamie
STEIMAN	Régine	Biologie Cellulaire
WOUESSIDJEWÉ	Denis	Pharmacie Galénique

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier mes parents ainsi que toute ma famille pour m'avoir aidée et encouragée tout au long de mes études.

Je remercie également toutes les personnes qui ont activement participé à la réalisation de cette thèse.

J'adresse mes sincères remerciements à Mme Richard pour l'aide qu'elle m'a apportée tout au long de cette thèse, ainsi qu'à Mme Roussel, Mr Laporte et Mr Audinet pour avoir consenti à faire partie du jury.

Serment des apothicaires

Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples : d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine; en aucun cas je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

LUCANO Martine

SOMMAIRE

Introduction	11
I- L'athérosclérose	14
I.1- Introduction	15
I.2- Anatomopathologie	16
I.2.1- Lésions initiales pré-athéroscléreuses	16
I.2.1.1- Coussinets intimaux	16
I.2.1.2- Stries lipidiques	18
I.2.1.3- Pré-athérome.....	19
I.2.2- Plaques athéroscléreuses mûres non compliquées	19
I.2.2.1- Aspect anatomique.....	19
I.2.2.2- Topographie	20
I.2.3- Complications des plaques athéroscléreuses.....	22
I.2.3.1- La sténose.....	22
I.2.3.2- L'hémorragie	22
I.2.3.3- L'ulcération	22
I.2.3.4- La thrombose.....	23
I.2.3.5- L'embolie	24
I.2.3.6- L'anévrisme.....	25
I.3- Physiopathologie	26
I.3.1- Les différentes théories pathogéniques	26
I.3.1.1- Théorie endothéliale	26
I.3.1.2- Théorie lipidique.....	26
I.3.1.3- Théorie des monocytes macrophages	27
I.3.1.4- Théorie plaquettaire et cellulaire	28
I.3.1.5- Théorie de l'altération initiale du tissu conjonctif	28
I.3.1.6- Théorie monoclonale	29
I.3.1.7- Théorie immunologique.....	29
I.3.2- Données actuelles sur l'athérogénèse	30
I.3.2.1- Pénétration des LDL dans la paroi	30
I.3.2.2- Recrutement des monocytes macrophage dans l'intima.....	31
I.3.2.3- Captation des LDL par les macrophages	32
I.3.2.4- Formation de la chape fibromusculaire	33

I.4- Facteurs de risque	36
I.4.1- Facteurs de risque constitutionnels	36
I.4.1.1- L'âge	36
I.4.1.2- Le sexe	37
I.4.1.3- L'hérédité	38
I.4.2- Facteurs de risque accessible à une prévention	39
I.4.2.1- Les dyslipidémie	39
a)- Hypercholestérolémie	39
b)- Hypertriglycéridémie	41
c)- Lipoprotéine (a)	42
I.4.2.2- Le diabète	42
I.4.2.3- L'hypertension artérielle	43
I.4.2.4- L'homocystéine	44
I.4.2.5- Le tabac	45
I.4.2.6- La surcharge pondérale	46
I.4.2.7- La sédentarité	47
I.4.2.8- Le type psychologique	47
I.4.2.9- Le stress	48

II- Biologie de la cellule endothéliale

vasculaire

II.1- Structure de la paroi artérielle	50
II.1.1-L'intima.....	50
II.1.1.1- L'endothélium	50
a)- Les cellules endothéliales	50
b)- L'agencement des cellules endothéliales	52
II.1.1.2- La membrane basale	56
II.1.1.3- La couche sous endothéliale.....	56
II.1.1.4- La limitante élastique interne	56
II.1.2- La média	56
II.1.2.1- Les constituants de la média	56
II.1.2.2- Les artères élastiques et musculaires	59
II.1.3- L'adventice.....	60
II.2- Propriétés métaboliques et fonctionnelles de l'endothélium.....	62
✓II.2.1- Rôle de barrière sélective.....	62
✓II.2.1.1- Les jonctions intercellulaires.....	62

II.2.1.2-	Transport au travers de la cellule endothéliale.....	63
a)-	Les vésicules plasmalemmales	63
b)-	Diffusion dans la membrane plasmique	67
II.2.2-	Rôle de régulation du tonus vasculaire	67
II.2.2.1-	Synthèse de seconds messagers	68
a)-	L'endothéline 1	68
b)-	La prostacycline.....	71
c)-	Facteur relaxant dérivé de l'endothélium (EDRF).....	74
II.2.2.2-	Métabolisme des peptides vasoactifs	76
a)-	L'angiotensine I	76
b)-	La rénine.....	77
c)-	L'enzyme de conversion	77
II.2.3-	Rôle de régulation du système hémostatique	79
II.2.3.1-	Propriétés antithrombotiques	79
II.2.3.2-	Propriétés prothrombotiques	83
II.2.3.3-	Homéostasie du système plaquette-cellule endothéliale	83
II.2.4-	Rôle dans les réponses immunitaires et inflammatoires	84
×II.2.4.1-	Caractères antigéniques de surface.....	84
×II.2.4.2-	Production de cytokines et facteurs de croissance	85
×II.2.4.3-	Expression des molécules d'adhésion des leucocytes	85
II.2.5-	Rôle dans la synthèse de la matrice extracellulaire	85
II.2.6-	Rôle dans la réparation tissulaire et l'angiogénèse	86
II.2.7-	Rôle dans le métabolisme des lipoprotéines	87
×II.2.7.1-	Participation à leur métabolisme plasmatique	87
×II.2.7.2-	Régulation de leur transport transendothéliale	88
II.2.7.3-	Modification oxydative des LDL	88

III- Rôle de la cellule endothéliale dans l'athérosclérose

90

III.1-	Altérations de la cellule endothéliale et athérosclérose.....	91
III.1.1-	Altération de la perméabilité.....	93
III.1.2-	Perturbation du tonus vasculaire	93
III.1.3-	Perturbation du système hémostatique	96

X III.1.4- Production de facteurs chimiotactiques et molécules d'adhésion	96
X III.1.5- Modification de la matrice extracellulaire	98
III.1.6- Réplication accélérée.....	99
III.1.7- Augmentation du contenu en cholestérol des cellules voisines	100
 III.2- Impact des principaux facteurs de risque sur la cellule endothéliale	100
III.2.1- Les radicaux libres de l'oxygène et la peroxydation.....	102
III.2.1.1- L'oxygène et ses dérivés	102
a)- Formation des RL de l'oxygène.....	102
b)- Régulation des processus d'oxydation	103
III.2.1.2- Mode d'action des radicaux libres	106
a)- Action directe	108
b)- Production d'autres molécules radicalaires	111
c)- Action par l'intermédiaire des LDL oxydées	111
III.2.2- Les facteurs hémodynamiques	118
III.2.2.1- Ecoulement sanguin et contraintes de cisaillement ..116	
a)- Généralités	116
b)- Cellules endothéliales et contraintes de cisaillement...119	
c)- Sites de formation des plaques athéroscléreuses	123
III.2.2.2- Pression et tension pariétale.....	123
a)- Généralités	123
b)- Cellules endothéliales et hypertention artérielle	125
III.2.3- Rôle particulier du tabac.....	129
III.2.3.1- Généralités	129
a)- Mécanismes de la toxicité cardiovasculaire du tabac ..129	
b)- Tabagisme passif	133
III.2.3.2- Mode d'action sur les cellules endothéliales	136
a)- Modifications morphologiques	136
b)- Modifications métaboliques	137
 IV- Cibles thérapeutiques.....	139
IV.1- Principes du traitement préventif	140
IV.1.1- Prévention systématique et précoce	140
IV.1.2- Prévention primaire	141

IV.1.2.1- Prévention primaire unifactorielle	141
IV.1.2.2- Prévention primaire multifactorielle	142
IV.1.3- Prévention secondaire	143
IV.1.3.1- Le traitement hypolipidémiant	143
IV.1.3.2- Le traitement d'une HTA	143
IV.1.3.3- L'arrêt de tabac	143
IV.1.4- Conclusion	144
IV.2- Place des thérapeutiques dans la protection de la cellule endothéliale	144
IV.2.1- Les hypolipidémiant	145
IV.2.1.1- Régime hypocholestérolémiant	145
IV.2.1.2- Médicaments hypocholestérolémiant	146
IV.2.2- Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion	151
IV.2.2.1- Pharmacologie moléculaire	152
IV.2.2.2- Médicaments IEC	154
IV.2.3- Les antioxydants	156
IV.2.3.1- Les mesures préventives	157
IV.2.3.2- L'utilisation d'enzyme antioxydantes	157
IV.2.3.3- La protection des LDL	158
IV.2.3.4- La défense des cellules cibles	160
 V- Conclusion	 163
 Bibliographie	 165
 Sigles et abréviations	 182

INTRODUCTION

Malgré l'abondance des travaux cliniques, expérimentaux et épidémiologiques, les mécanismes qui président à la formation de la lésion athéroscléreuse demeure largement inconnus. Toutefois, durant les dernières années, d'importants progrès ont été accomplis dans la compréhension des rôles respectifs joués par les constituants de la paroi artérielle. Il apparaît de plus en plus que ce processus dépend de l'interaction de plusieurs causes, et que la recherche du "*primum movens*" paraît particulièrement difficile.

Depuis la découverte du platelet-derived growth factor (PDGF) qui stimule la réplication des cellules musculaires lisses *in vitro*, et la démonstration expérimentale du rôle de la lésion endothéliale dans l'adhésion plaquettaire, la multiplication et la migration des cellules musculaires lisses de la média vers l'intima, l'anomalie endothéliale est considérée comme la cause majeure du développement de l'athérosclérose (17). Un certain nombre de fonctions des cellules endothéliales avaient été suggérées par l'analyse ultrastructurale mais c'est surtout depuis l'utilisation des cultures cellulaires qu'on s'est vraiment rendu compte de l'importance de ces cellules (15). Même s'il n'est pas prouvé chez l'homme qu'un changement dans les propriétés de la cellule endothéliale, ou une desquamation de l'endothélium, soit la cause universelle de la maladie athéroscléreuse, il est bien certain que l'atteinte de l'endothélium joue un rôle dans le déclenchement des phénomènes thrombotiques et athéroscléreux (17).

Le revêtement endothélial contribue en effet au maintien de l'homéostasie de la paroi vasculaire par trois grands mécanismes:

- la production de substances métaboliquement actives,
- la constitution d'une barrière efficace à la diffusion des constituants plasmatiques,
- la prévention de l'adhésion plaquettaire et de la coagulation sanguine(17).

L'assise des cellules endothéliales est la seule structure vasculaire qui soit en contact direct avec le sang. Ces cellules sont douées de multiples fonctions parmi lesquelles il faut souligner: transport cellulaire des matériels en provenance du courant circulatoire et destiné aux tissus adjacents, propriétés antithrombogéniques et anticoagulantes, activités enzymatiques agissant sur certaines molécules sanguines circulantes, contractibilité et présence de récepteurs de surface des lipoprotéines (15).

En effet, les cellules endothéliales normales sécrètent de nombreuses substances actives comme la prostacycline, un inhibiteur puissant de l'agrégation plaquettaire, le facteur Von Willebrand (FVW), et l'activateur du plasminogène; elles synthétisent également des récepteurs pour des amines ou les polypeptides vasoactifs, comme la bradykinine et l'angiotensine, qui interviennent dans la régulation du tonus vasculaire. Une perte de continuité endothéliale représente une cause majeure de thrombose, car elle expose aux plaquettes une surface sous endothéliale hautement thrombogène.

De surcroît, de nombreuses évidences suggèrent qu'une lésion endothéliale provoque la prolifération et la migration des cellules musculaires lisses vers l'intima, ceci dû à la libération du PDGF sur les sites d'interruption de la continuité endothéliale. Les lésions endothéliales non dénudantes conduisant à une dysfonction de l'endothélium peuvent également contribuer à la prolifération des cellules musculaires lisses en perturbant les mécanismes de transport et de production de facteurs de croissance (17).

Ces lésions endothéliales apparaissent progressivement sous l'effet de causes multiples dont certaines ajoutent leurs effets les uns aux autres. Les lésions peuvent apparaître primitivement: dans ce cas, elles sont surtout d'origine purement mécaniques. Elles peuvent également apparaître secondairement à des causes variées telles que métaboliques ou toxiques (17).

La complexité de l'endothélium vasculaire est accrue par sa grande hétérogénéité, se manifestant à la fois par une variabilité morphologique et par une spécialisation fonctionnelle des cellules endothéliales, et résultant de la localisation de ces cellules le long de l'arbre vasculaire (32). Ainsi, cette thèse est composée de trois grands chapitres. Dans un premier temps, l'analyse pathologique de l'athérosclérose permettra de mieux comprendre cette maladie dont les conséquences peuvent être gravissimes. Dans un deuxième temps, il convient d'étudier de façon détaillée la biologie des cellules endothéliales pour préciser leur topographie au sein de la paroi artérielle, ainsi que leurs nombreuses propriétés biologiques et fonctionnelles. Enfin, le troisième chapitre aura pour objectif de situer le rôle des cellules endothéliales dans la pathogénie de l'athérosclérose.

I - L'ATHEROSCLEROSE

I.1- Introduction

L'athérosclérose est, selon la définition de l'OMS proposée en 1957, "une combinaison variable de remaniements de l'intima des artères de gros et moyen calibres, consistant en une accumulation locale de lipides (athéro-), de glucides complexes, de sang et de produits sanguins, de tissus fibreux (-sclérose) et de dépôts calcaires, le tout accompagné de modification de la média". Cette conception est cependant incomplète, la paroi artérielle jouant un rôle actif dans la constitution de ces dépôts. Ce terme d'athérosclérose est préférable à celui d'artériosclérose, qui correspond à des modifications de type hyalin ou des dégénérescences touchant l'intima et la média des artères de petit calibre et des artérioles (épaississement de l'intima de l'artère avec amincissement fibreux de la média), et à celui d'athérome, qui ne représente qu'une partie de la plaque d'athérome (17) (147).

Ces lésions s'installent très lentement, sur des dizaines d'années et la maladie reste cliniquement inapparente pendant longtemps (147). Elles sont connues de longue date et bien décrites sur le plan macroscopique, histologique et ultrastructural. De même, la composition chimique des constituants de l'artère aux différents stades de la maladie est parfaitement connue. Ces données jointes à celles de l'épidémiologie humaine, celles que fournissent les études expérimentales et les cultures de tissus ou de cellules, permettent maintenant d'avoir une idée générale beaucoup plus cohérente de la pathologie de l'athérosclérose. Cependant, cette maladie artérielle reste complexe et une partie de la pathogénie reste encore inexpliquée (15).

L'athérosclérose est responsable d'un grand nombre de maladies cardiovasculaires: en effet, elle est à l'origine de l'insuffisance coronarienne et de ses complications, des accidents vasculaires cérébraux et de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs. Bien qu'il s'agisse d'une modification anatomique des artères apparemment universelle, elle s'exprime de façon plus fréquente ou plus précoce dans les populations des pays industrialisés. Les études épidémiologiques ont mis en évidence des facteurs de risque de survenue précoce, de progression ou de complication de l'athérosclérose.

S'il n'y a pas, à proprement parler, de traitement spécifique de l'athérosclérose, des études de prévention ont montré que la correction de certains facteurs de risque pouvait avoir une influence significative sur l'apparition, la progression des lésions et la survenue des complications. La mise en oeuvre d'une politique de prévention collective, basée essentiellement sur des mesures hygiéno-diététiques repose actuellement sur des bases scientifiques solides. Elle ne doit cependant pas être appliquée de façon uniforme à l'ensemble des populations mais adaptée aux facteurs

d'environnement et à la consommation alimentaire. Elle ne dispense pas d'ailleurs de la mise en oeuvre complémentaire d'une politique de prévention individuelle pour les sujets dépistés comme étant à haut risque (147).

Toutes ces données concernant les causes et les mécanismes de l'athérosclérose s'intègrent parfaitement dans la théorie pathogénique générale suivante: l'athérosclérose est la conséquence d'une altération de la circulation des macromolécules dans la paroi artérielle (5) (15).

I.2- Anatomopathologie

Il existe schématiquement trois types de lésions artérielles qui sont considérés comme les diverses étapes du processus athéroscléreux (17):

- la strie lipidique et la plaque gélatineuse
- la plaque fibrolipidique (fibroathérome)
- la lésion compliquée

La figure 1 illustre ces différentes étapes.

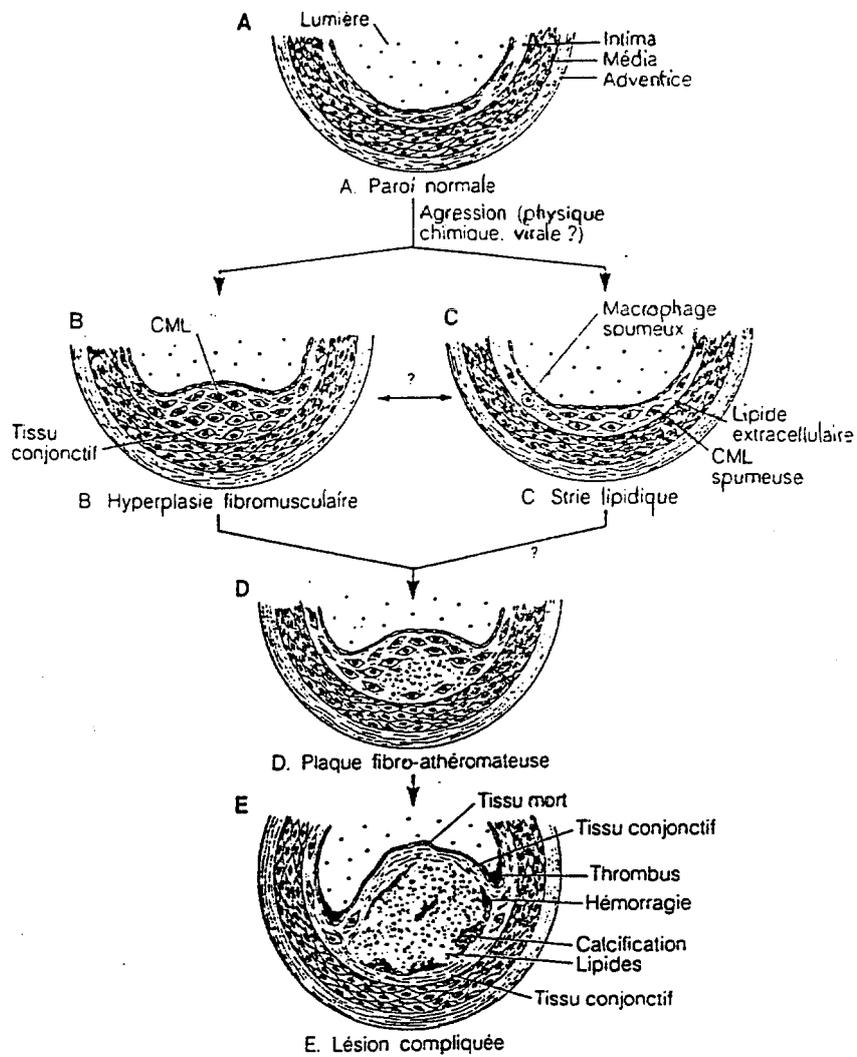
I.2.1- Lésions initiales pré-athéroscléreuses

II.2.1.1- Coussinets intimaux

Il apparait pendant la vie intra-utérine un épaissement fibro-musculaire intimal: il est composé de cellules musculaires lisses (et d'élastine) qui migrent de la média vers le sous-endothélium où elles prolifèrent, créant des lésions focales purement histologiques ou des "coussinets" intimaux. Ces épaissements excentriques constitueraient les précurseurs de l'athérosclérose (37).

Le nombre de macrophages présents dans la couche superficielle du coussinet augmentent dès la première année de la vie. Certains se chargent de vésicules de lipides et deviennent des "cellules spumeuses". Il n'y a à ce stade aucune modification morphologique de la lumière artérielle et aucun lipide dans les cellules musculaires lisses (CML) ni dans l'espace extracellulaire (24) (147).

Figure 1: Diagramme représentant les différents stades de l'athérosclérose (17).



I.2.1.2- Stries lipidiques

Elles apparaissent très tôt, dès l'enfance: selon leur siège, elles apparaissent à des stades différentes de la vie:

- dès l'enfance dans l'aorte thoracique et abdominale et dans les artères carotidiennes,
- à partir de l'adolescence (12 à 14 ans) dans les artères coronaires (24).

On peut les rencontrer à n'importe quel endroit des grosses et moyennes artères mais surtout au niveau des bifurcations (15).

Macroscopiquement, la lésion élémentaire d'athérosclérose se caractérise par une élévation gélatiniforme, au niveau des coussinets, pouvant prendre un aspect allongé dans le sens du vaisseau: il s'agit de stries lipidiques. C'est une lésion jaunâtre, à peine saillante correspondant à une surélévation discrète de la surface luminale, déformant à peine cette surface. Les stries lipidiques peuvent devenir longitudinales et transversales donnant un aspect réticulé. Prenant un aspect grisâtre, on les appelle alors plaques gélatineuses. Ces différentes lésions initiales paraissent réversibles. Un épaississement fibreux de l'intima peut survenir donnant l'aspect de plaque fibreuse. Si cette lésion n'est plus réversible, elle peut rester stable (95).

Microscopiquement, ces stries lipidiques sont constituées de dépôts de lipides essentiellement d'origine sanguine. Ces dépôts siègent dans deux zones distinctes: le long des fibres de collagènes et des fibres élastiques (lipides extracellulaires) et dans les cellules remplies de lipides (cellules spumeuses) (15). La surélévation de l'endothélium est donc causée par la présence dans l'intima:

- de cellules spumeuses (CML et macrophages remplis de lipides accumulés dans les lysosomes),
- de dépôts extracellulaires de lipides (cholestérol et oléate de cholestérol) provenant de la libération du contenu des cellules spumeuses mortes (95).

Cependant, l'endothélium est toujours intact et il n'y a pas de réactions inflammatoires interstitielles. Les stries lipidiques n'évoluent pas obligatoirement vers la formation d'une plaque athéroscléreuse (147); elles s'observent d'ailleurs dans toutes les populations qu'elles développent ou non de l'athérome, mais elles semblent être le point de départ des lésions d'athérosclérose plus évoluées (plaques d'athérome). Ces dépôts lipidiques sont associés à une augmentation des différents constituants macromoléculaires du tissu conjonctif (collagène, protéoglycanes, glycoprotéines de structure et élastine) (15).

I.2.1.3- Pré-athérome

La strie lipidique est modifiée par le dépôt abondant de lipides extracellulaires avec formation de petits amas dissociant la couche musculo-élastique. Ces lésions s'observent dans les coussinets à partir du milieu de la seconde décennie de la vie (24).

I.2.2- Plaques athéroscléreuses mûres non compliquées

I.2.2.1- Aspect anatomique

Macroscopiquement, la strie lipidique évolue en quelques dizaines d'années vers la pustule athéromateuse. Au stade initial, celle-ci est essentiellement fibro-lipidique, puis apparaît une nécrose de l'intima qui va s'étendre en profondeur vers la média et en largeur. La plaque athéromateuse est alors constituée (95). Les plaques athéroscléreuses sont des élévations régulières de couleur blanche ou jaune clair qui font saillie dans la lumière artérielle, recouvertes d'une couche endothéliale saine. Leur taille varie de 3 à 15 mm mais la coalescence de plusieurs plaques voisines peut former des amas de plus grand diamètre. A la coupe apparaît une zone superficielle blanche et ferme et une zone profonde jaunâtre et molle d'où s'écoule parfois une substance grumeleuse nommée bouillie athéromateuse.

Au microscope, les plaques sont un épaississement focal (n'occupant qu'un secteur de la circonférence) de l'intima, constitué d'une armature fibreuse périphérique entourant un centre graisseux. L'importance relative de chacune de ces deux parties de la plaque est très variable mais leur association est constante.

Le tissu fibreux a une structure stratifiée:

- il recouvre en surface le centre athéromateux (chape fibreuse),
- il trace en profondeur la limite entre la plaque et la média.

Ce tissu est composé de collagène, de mucopolysaccharides, d'élastine, de fibrine et de CML clairsemées. Des granulomes inflammatoires peuvent être présents à la jonction de la plaque et de la média, constitués de cellules géantes multinucléées, plasmocytes, lymphocytes, macrophages contenant des inclusions lipidiques et pigmentaires.

Le centre athéromateux est composé de cellules spumeuses (macrophages chargés de vésicules lipidiques) ainsi que de dépôts lipidiques extracellulaires, et de débris cellulaires. Les lipides représentent jusqu'à 60 % du poids sec des plaques athéroscléreuses. Il s'agit d'esters de cholestérol (50 %), de

cholestérol libre (25 %) et de phospholipides (25 %), libérés lors de la dégénérescence de cellules spumeuses.

La paroi des artères athéroscléreuses est très richement irriguée par des vaisseaux (néovaisseaux) à parois fines provenant essentiellement de ramifications des vasa vasorum de l'adventice. La limitante élastique interne est constamment altérée au contact des lésions d'athérosclérose: elle est dédoublée et fragmentée, et perd son individualité morphologique. La média sous jacente est amincie, réduite à une fine tunique presque virtuelle. Dans l'adventice existent des infiltrats cellulaires à prédominance lymphocytaire souvent distribués le long des vasa vasorum hypertrophiés. Ces infiltrats et la présence de granulomes au niveau du pourtour des plaques témoignent du caractère inflammatoire de la maladie. L'utilisation d'anticorps monoclonaux a pu montrer une dualité à l'origine des cellules spumeuses (macrophages et CML), la participation des lymphocytes T au développement de la réaction inflammatoire chronique intravasculaire (66) et l'importance du processus prolifératif des CML (24). A un stade plus évolué de la maladie, la plaque comprend également des dépôts calcaires (147).

I.2.2.2- Topographie

Les lésions d'athérosclérose prédominent dans certaines zones particulièrement exposées aux modifications hémodynamiques, c'est à dire au niveau des courbures, des branchements et des bifurcations artérielles. Par ordre de fréquence décroissante, le processus athéroscléreux siège au niveau de:

- l'aorte abdominale, secteur le plus sévèrement atteint. Les lésions y prédominent auprès de l'ostium des branches collatérales (artères rénales et mésentériques, tronc coeliaque) et terminales (artères iliaques primitives)
- les artères coronaires, surtout dans les six premiers centimètres de leur trajet
- les artères des membres inférieurs: iliaques, fémorales, poplitées et tibiales
- l'aorte thoracique descendante
- les artères à destinée cérébrale: carotides internes (portion proximale dans la cou) sous clavières et vertébrales et celles du cercle de Willis (24).

Le tableau de la figure 2 énumère les différents types de lésions, ainsi que leur composition (17).

Figure 2: Définition des lésions intimales observées dans les artères coronaires chez l'homme (17).

LESIONS	TERMES DESCRIPTIFS PROPOSES	TERMES UTILISES DANS LA LITTERATURE	COMPOSITION
I	Macrophages spumeux isolés	Aucun	Macrophages spumeux isolés dans l'intima ; pas de lipides extracellulaires
II	Strie lipidique	Strie ou point	Cellules spumeuses macrophagiques ; CML en position intimale chargées de lipides ; lipides extracellulaires sous forme de fines particules disséminées
III	Lésion préathéromateuse	Non décrite antérieurement	Modification de types II associée à des quantités plus importantes de lipides extracellulaires
IV	Lésion athéromateuse	Athérosclérose, plaque fibrolipidique, plaque athéroscléreuse, plaque fibreuse, lésions compliquée	Modification de type II associée à des collections confluentes de lipides extracellulaires remplaçant en partie l'intima
V	Fibroathérome		Modification de type IV associée à la constitution d'une chape fibreuse coiffant le centre athéromateux ; microhémorragies et thrombi peuvent être présents
VI	Fibroathérome (ulcéré)	Lésions compliquée	Ulcération de surface
VII	Plaque fibreuse	Plaque fibreuse	Intima massivement épaissie par une sclérose ; lipides extracellulaires absents ou présents en quantité négligeable

I.2.3- Complications des plaques athéroscléreuses

La plaque d'athérosclérose évolue lentement et de façon irrégulière. Elle reste longtemps asymptomatique et son expression clinique correspond à des complications évolutives (147).

I.2.3.1- La sténose

Une sténose est le rétrécissement de la lumière artérielle provoqué par la saillie de la plaque d'athérome (avec ou sans thrombus). Cette sténose aura pour conséquence une réduction du débit sanguin, entraînant une ischémie d'aval. Celle-ci se traduira cliniquement par une angine de poitrine, ou une claudication intermittente, en fonction du lieu où elle siège (24) (95).

I.2.3.2- L'hémorragie

L'hémorragie peut résulter de deux mécanismes qui ne s'excluent pas:
-- rupture de néovaisseaux (très fragiles) irriguant la plaque et la média,
-- pénétration de sang venant de la lumière artérielle au travers de la brèche ouverte par une ulcération.

A noter que l'hématome peut distendre subitement la plaque et entraîner sa protusion dans la lumière qui accentue alors la sténose ou son ulcération.

Les deux grandes complications de l'hémorragie sont:

- l'hématome disséquant athéroscléreux: l'hématome se propage et décolle l'intima de la média au delà du pourtour de la plaque (24).
- l'anévrisme disséquant par médianécrose kystique: au niveau de l'aorte, l'hémorragie peut se propager selon un plan de clivage longitudinal à la jonction des tiers moyen et externe de la média, réalisant ainsi une dissection aortique (147).

I.2.3.3- L'ulcération

C'est la principale complication de l'athérosclérose. Elle est habituellement centrale sur les plaques non calcifiées et périphériques sur les plaques calcifiées (147). C'est une fracture de la plaque avec une rupture de l'endothélium et de la chape fibreuse, et généralement une ouverture dans la lumière vasculaire de son centre nécrotique riche en débris cellulaires et en cristaux de cholestérol pouvant être à l'origine d'embolies athéromateuses (embolies de cristaux de cholestérol) (95) (24).

L'ulcération peut être due:

- aux tiraillement s'exerçant à la jonction de la plaque rigide et la paroi artérielle voisine qui est saine et souple,
- à une ischémie du centre de la plaque qui est généralement avasculaire,
- à la survenue d'une hémorragie dans les plaques.

La réparation des ulcérations par la reconstruction d'une chape fibreuse et d'un endothélium se fait par l'intermédiaire de la constitution et de l'organisation d'un thrombus (24).

I.2.3.4- La thrombose

La thrombose résulte de l'activation simultanée des plaquettes sanguines et des facteurs de la coagulation. Elle mène à la construction d'un thrombus formé d'un agrégat plaquettaire consolidé par un réseau de fibrine dans la lumière du vaisseau (17). Le mécanisme des thromboses artérielles est complexe. Les plaquettes ont pour principale propriété lorsque, à la suite d'une blessure vasculaire, elles entrent en contact avec les tissus sous-endothéliaux, d'adhérer à la paroi lésée, de se déformer, de sécréter certaines substances qui favorisent leur agrégation. Ces mécanismes aboutissent à la formation d'un thrombus de plaquettes, première étape de la formation du caillot, et étape capitale pour stopper une hémorragie en cas de blessures vasculaires. Il apparaît que le même processus peut se produire dans une artère dont l'endothélium est simplement lésé, sans que le vaisseau ne soit rompu. En effet, alors que les plaquettes n'adhèrent pas à un endothélium normal, toute brèche endothéliale détermine la mise en route des mécanismes d'adhésion plaquettaire (15).

Lorsque la barrière endothéliale recouvrant la plaque d'athérome est rompue, il apparaît un contact entre le sang circulant et les composants du sous-endothélium (CML et collagènes) (95). Les plaquettes sont alors mobilisées vers le sous-endothélium et y adhèrent. Mais cette adhérence des plaquettes au collagène et entre elles n'aboutit pas obligatoirement à un thrombus; si la brèche endothéliale est minime et le courant circulatoire suffisamment rapide, les plaquettes peuvent être dispersées ou endothélialisées avec possibilité de micro-emboles plaquettaire. Lorsqu'une quantité importante de plaquettes adhère à la paroi artérielle, elles se déforment, sécrètent diverses substances, dont l'ADP, et s'agrègent de façon irréversible (15).

Il s'agit initialement d'un thrombus blanc, fibrino-plaquettaire. Il se stratifie ensuite progressivement et devient mixte. Il existe plusieurs modalités évolutives d'une thrombose athéroscléreuse.

-- Ce thrombus peut être totalement occlusif: il grossit par apposition successive de plaquettes, de fibrine et de globules rouges jusqu'à l'occlusion de l'artère. Venant alors obstruer la lumière des vaisseaux de petits et moyens calibres, il crée en aval une ischémie aiguë et une sténose si aucune circulation collatérale n'est présente. Cette occlusion thrombotique ne survient que si la sténose athéroscléreuse est serrée (amputation supérieure à 70 % du diamètre de la lumière artérielle).

-- Si le thrombus est partiel, il va se rétracter, s'incorporer à la paroi. Ce processus aboutit à la métamorphose des composants du thrombus et à son recouvrement par l'endothélium régénéré. Il participe ainsi à la progression de la plaque athéromateuse.

-- Le thrombus peut également se détacher (entièrement ou par fragments) réalisant une embolie artérielle dans le territoire d'aval (24) (147).

La thrombose est responsable des manifestations cliniques les plus graves de la maladie coronarienne, les infarctus myocardiques. Ceux-ci correspondent au stade d'ischémie permanente, qui peut être inaugural ou n'apparaître qu'après une évolution plus longue d'ischémie transitoire. Les conséquences hémodynamiques habituelles des thromboses compliquant une lésion d'athérosclérose sont une aggravation brusque de la situation circulatoire du territoire (infarctus du myocarde). Parfois cependant, l'aggravation est moins apparente, soit que l'irrigation du territoire soit suppléée par une circulation collatérale bien développée ou une situation anatomique favorable des artères coronaires, soit que l'accident survienne après une longue évolution d'accidents ischémiques antérieurs et passent pratiquement inaperçus (cas de certaines insuffisances cardiaques ischémiques)(15).

I.2.3.5- L'embolie

Il existe deux grands types d'embolie: l'embolie plaquettaire et l'embolie athéromateuse.

L'embolie plaquettaire correspond à une rupture du thrombus qui circule alors dans le système sanguin et peut obstruer de petites artères et des capillaires situés à distance du lieu de la formation du caillot. Elle joue un rôle important dans la genèse des syndromes ischémiques compliquant l'athérosclérose coronarienne (15).

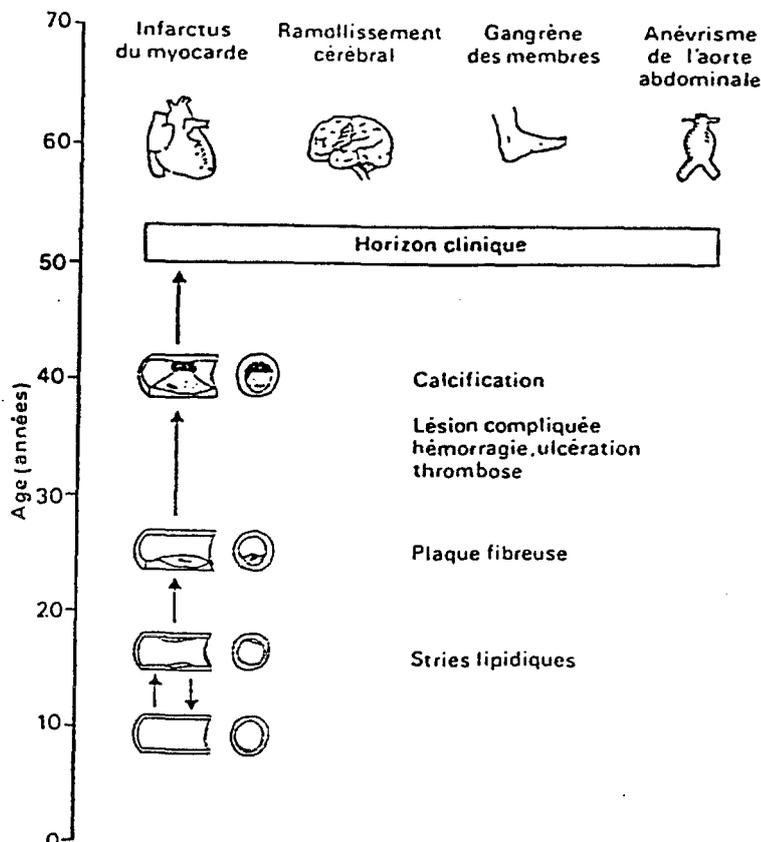
L'embolie athéromateuse, quant à elle, correspond à la libération dans le flux sanguin de bouillie athéromateuse après ulcération de la plaque. Elle passe souvent inaperçue mais peut entraîner des nécroses ischémiques graves (95).

L2.3.6- L'anévrisme

Outre l'intima, d'autres structures de la paroi artérielle peuvent être responsable de complications de l'athérosclérose. La lame élastique interne est désorganisée, rompue. Les fibres musculaires de la média se raréfient, se disloquent ou subissent une transformation scléreuse. L'adventice elle-même s'épaissit et s'infiltré de cellules rondes inflammatoires (37).

Pour conclure, l'évolution de la plaque athéromateuse est un processus dynamique. Cliniquement, elle est faite de cycles évolutifs de déterminisme mal connu déclenchés par la survenue de complications (ulcération, hémorragie) et entrecoupés de phases de quiétude. Cependant, il est évident que la séquence ulcération - thrombose - incorporation du thrombus à la paroi est probablement le mode essentiel de croissance des plaques et la thrombose reste le mécanisme principal des complications et de la progression des plaques. Par conséquent, l'état de la fonction plaquettaire, de la fibrinolyse physiologique sont déterminants, à la fois dans les conséquences immédiates de l'occlusion artérielle, qui sera plus ou moins important, et dans la progression de la plaque (147).

La figure 3 montre l'histoire naturelle de l'athérosclérose qui se résume d'ailleurs en trois maîtres-mots: athérosclérose, thrombose, et maladies ischémiques (15).



I.3- Physiopathologie

I.3.1- Les différentes théories pathogéniques

Les théories pathogéniques de l'athérosclérose sont très nombreuses, expliquées sans doute par le caractère pluri-factoriel de la maladie (95).

I.3.1.1- Théorie endothéliale

Issue des travaux de Ross et de Harker, cette théorie attribue les lésions initiales de l'athérosclérose à l'altération de l'endothélium vasculaire. L'endothélium normal constitue un filtre entre le plasma et la paroi de l'artère qui contient dix fois moins de lipoprotéines que le plasma. Les éléments figurés du sang n'adhèrent pas à l'endothélium car la PGI₂ fabriquée par la paroi artérielle s'oppose à l'agrégation des plaquettes. En cas de lésions endothéliales, les plaquettes adhèrent au sous-endothélium, se contractent et libèrent avec leur contenu le facteur mitogène PDGF. Des CML de la média migrent vers le sous-endothélium et s'y multiplient, créant l'épaississement focal. La rupture de la barrière endothéliale permet l'afflux des LDL dans la paroi qui stimulent elles aussi la prolifération de CML (37).

Les altérations de l'endothélium (82) sont favorisées par différents types d'agressions: l'hypertension artérielle (HTA) (agression mécanique), l'augmentation du taux d'oxyde de carbone, l'hypercholestérolémie prolongée (agressions chimiques), les agressions immunologiques observées dans les suites de greffes cardiaques ou rénales...(95) (103)

I.3.1.2- Théorie lipidique

L'administration chez le lapin d'un régime riche en cholestérol induit des lésions proches de l'athérosclérose humaine. Le cholestérol présent dans les plaques d'athérome provient du plasma, et principalement des lipoprotéines de faible densité (LDL) (95). La plupart des molécules qui traversent l'intima artérielle sont aisément métabolisées. En ce qui concerne la molécule de cholestérol, dont le noyau stérol n'est pas dégradé, il faut postuler une élimination pour en équilibrer l'entrée, et l'on peut également supposer l'existence d'une "capacité maximale" de cette élimination qui serait plutôt faible. Dans les conditions normales, la quantité de cholestérol "excrétée" par l'artère dans une période de temps donné est égale à celle du cholestérol qui y entre en provenance du sang, et aucun dépôt cholestérique ne se forme. Un athérome se constitue lorsqu'un apport élevé de cholestérol sanguin pénétrant

dans l'artère excède la capacité d'excrétion d'un vaisseau normal ou lorsque la capacité maximale d'excrétion d'une artère "malade" se trouve anormalement diminuée et tombe au dessous de la valeur d'un flux normal de cholestérol sanguin.

On distinguera alors trois types d'athérosclérose:

-- L'athérosclérose par augmentation du flux d'entrée dans l'artère des macromolécules sanguines riches en lipides: elle est due soit à une hyperlipidémie ou un régime riche en calories, cholestérol ou autres lipides (par une augmentation de l'apport de cholestérol en provenance du sang), soit à l'HTA (car en augmentant le gradient qui existe entre la lumière des artères et les tissus, elle accroît aussi le flux de toutes les molécules, et notamment les LDL, vers l'intima), soit à une lésion de l'endothélium par un traumatisme, une inflammation ou une thrombose murale.

-- L'athérosclérose par diminution du flux de sortie des macromolécules transporteuses de lipides: ce mécanisme est mis en jeu dans les lésions d'athérosclérose consécutives à un traumatisme, à une intervention chirurgicale ou à une infection, et dans celles qui sont dues à une maladie du tissu élastique. Dans ce cas, le flux de sortie des macromolécules peut être à première vue altéré, soit par la destruction des circuits nécessaires à leur circulation, soit par une interaction entre elles et les molécules altérées de mucopolysaccharides ou d'élastine, dont l'affinité pour les lipoprotéines est connue. Une diminution du flux de sortie est probablement aussi la cause de ces athéroscléroses que l'on observe dans certaines xanthomatoses non hypercholestérolémiques telles que la xanthomatose cérébro-tendineuse: dans cette maladie, les cellules ont en effet perdu leur capacité de dégrader la chaîne latérale du cholestérol pour produire des acides biliaires, et ces acides sont connus pour jouer un rôle dans la "solubilisation" du cholestérol. L'athérosclérose pourrait alors être due à l'incapacité des cellules de la paroi artérielle de produire les formes solubles de cholestérol nécessaires à l'entretien d'un flux de sortie suffisant.

-- L'athérosclérose par altération simultanée des flux d'entrée et de sortie: une association de facteurs entre probablement en jeu dans beaucoup de cas, soit d'emblée, soit secondairement. On sait par exemple, que, passé un certain stade, les lésions de surcharge lipidique évoluent pour leur propre compte, même si l'hyperlipidémie causale a disparu (15).

I.3.1.3- Théorie des monocytes macrophages

Chez le sujet normal, ces cellules pénétrant sous l'intima se chargeraient de lipides et retourneraient dans le courant sanguin. Cette fonction épuratrice serait défaillante dans l'athérome, les monocytes ayant un chimiotactisme augmenté pour l'endothélium, s'y fixeraient en grand nombre (33). En effet,

l'adhésion du monocyte à la cellule endothéliale est favorisée par le composant C5a du complément (activité chémo-attractante) et par l'expression, sur la surface membranaire de la cellule endothéliale, de récepteurs spécifiques pour les monocytes tels que l'ICAM-1 (Intercellular Adhesion Molecule) et l'ELAM-1 (Endothelial Leucocyte Adhesion Molecule) (95).

Le monocyte circulant, devenant macrophage après traversée de l'endothélium, se transforme en cellule spumeuse lorsqu'il est gorgé de lipides, dans le sous-endothélium. De plus, il sécrèterait une substance mitogène pour les CML, et pourrait également transporter des débris de plaquettes dans le sous-endothélium et donc du PDGF (33).

I.3.1.4- Théorie plaquettaire et cellulaire

Les plaquettes fabriquent un facteur de croissance, le PDGF. Ce facteur est contenu dans les granules α des plaquettes et est libéré au cours de la sécrétion plaquettaire. Il s'agit d'un puissant agent mitogène et chémotactique (95). Avec ou sans lésions préalable de l'intima, sous l'influence de ce facteur, les cellules sous intimales prolifèrent. Les CML se développent et migrent vers l'intima, à travers la limitante élastique interne fragmentée, mais le nombre de récepteurs des LDL augmente également et les cellules fibroblastiques prolifèrent (33). En fait, le PDGF peut aussi être synthétisé par les cellules endothéliales, les monocytes macrophages, les CML elles-même mais principalement après leur migration dans l'intima (95).

I.3.1.5- Théorie de l'altération initiale du tissu conjonctif

Ce tissu contient:

- des CML
- des fibroblastes
- des cellules endothéliales
- et une matrice interstitielle conjonctive hautement organisée qui contient de l'élastine, du collagène, des protéoglycanes ou glycoprotéines de structure.

Toute modification de ces structures pourrait aboutir à la formation d'une plaque d'athérome sans faire intervenir d'autres facteurs.

Le collagène change progressivement de structure et devient antigénique et lipophile: le type I prédomine dans l'artère pathologique athéromateuse et une augmentation de sa synthèse provoque la fibrose.

L'élastine devient lipophile et très antigénique au cours de l'athérome: elle se charge alors en cholestérol et en acides gras à très longue chaîne. Cette liaison élastine-lipides favorise l'action d'enzymes protéasiques d'origine

plaquettaire, musculaire lisse ou macrophagique et aussi la destruction des fibres élastiques des parois vasculaires.

Les protéoglycanes, quant à eux, perdent leur propriété de se lier en longues chaînes et se fragmentent (33) (95).

I.3.1.6- Théorie monoclonale

Il existe une hypothèse monoclonale de l'athérosclérose décrite par Benditt. Les lésions de l'intima seraient favorisées par la multiplication d'une seule CML à la façon des tumeurs bénignes. Chez l'animal, certains mutagènes sont capables d'entraîner des foyers de prolifération de CML dans l'intima aortique contenant des cellules d'allure monocyttaire. De plus, les cellules des parois vasculaires présentent une diminution de leur capacité mitotique en fonction de l'âge du sujet. Cette diminution du potentiel de réplication pourrait être réprimée chez certaines CML, favorisant ainsi leur capacité proliférative.

D'autres arguments sont en faveur de cette hypothèse tels que le rôle mutagène du tabac, de certains dérivés du cholestérol (95).

I.3.1.7- Théorie immunologique

Un facteur immunitaire paraît intervenir, soutenu par la présence, dans les infiltrats cellulaires retrouvés dans les foyers athéromateux, de lymphocytes T à prédominance de CD4. Des mécanismes auto-immuns dirigés contre des antigènes de la paroi artérielle ont été incriminés (cellules endothéliales, élastine).

Une participation virale est également supportée par l'expérimentation animale: l'infection par certains virus du groupe des herpès virus peut provoquer chez le poulet des lésions artérielles ressemblant à l'athérosclérose humaine avec accumulation de lipides. Chez l'homme, ont été retrouvés, dans la paroi des artères coronaires et de l'aorte, des infiltrats lymphocytaires associés à la présence de virus de type herpès simplex ou de cytomégalovirus. Le pouvoir transformant de l'herpès virus est connu, ce qui pourrait favoriser la prolifération de CML (95).

Expérimentalement, l'injection répétée d'Ags entraîne des lésions histologiques d'athérosclérose. Cependant, ces lésions siègent sur les petits vaisseaux et sont précocement réversibles. Il faut une hypercholestérolémie ou une hypertension pour que des plaques d'athérome caractéristiques se forment (33). En effet, O'Connell et Mowbray ont montré, il y a longtemps, qu'un dommage d'origine immunologique de la carotide de lapin en présence d'un régime hyperlipidémique induisait un épaissement intimal contenant des lipides (17).

Chez l'homme, la survenue possible et rapide d'un athérome coronarien sur un coeur greffé plaide en faveur d'une réaction immunologique (33).

Depuis le siècle dernier, les deux grandes théories qui sont avancées pour expliquer la prolifération des CML et leur surcharge lipidique sont la théorie plaquettaire et la théorie lipidique (147). Depuis longtemps, on oppose ces deux hypothèses: dans l'une, la lésion athéroscléreuse riche en cholestérol serait due à l'infiltration de la paroi artérielle par des molécules venues du sang circulant et la lésion pariétale serait secondaire; dans l'autre, c'est la lésion artérielle qui serait primitive, touchant ses structures conjonctivo-élastiques, ainsi que les cellules qui les produisent, et l'infiltration lipidique serait secondaire. A la première de ces théories il faut rattacher la théorie thrombogène, selon laquelle l'infiltration de la paroi serait consécutive à la formation de thromboses murales fibro-plaquettaires répétées. En fait, il est possible de produire expérimentalement des athéroscléroses en altérant le sang circulant comme en altérant la paroi artérielle, et l'objectif d'une théorie moderne doit être d'englober dans un même ensemble pathogénique les mécanismes mis en jeu. En effet, ces deux grandes théories sont intégrées dans une seule et même théorie multifactorielle (15) (113).

I.3.2- Données actuelles sur l'athérogénèse

Les progrès récents accomplis dans la caractérisation des composants cellulaires de la plaque d'athérome, ainsi que la description de l'histoire naturelle de sa constitution, permettent de tracer un schéma cohérent de l'athérogénèse.

Actuellement, on considère que l'athérome résulte de l'interaction entre les cellules sanguines (monocytes-macrophages et lymphocytes T) et vasculaires (cellules endothéliales et CML) (122), perturbée par la présence de lipoprotéines de faibles densité, qui doivent être modifiées avant de devenir nocives (30) (128) (145).

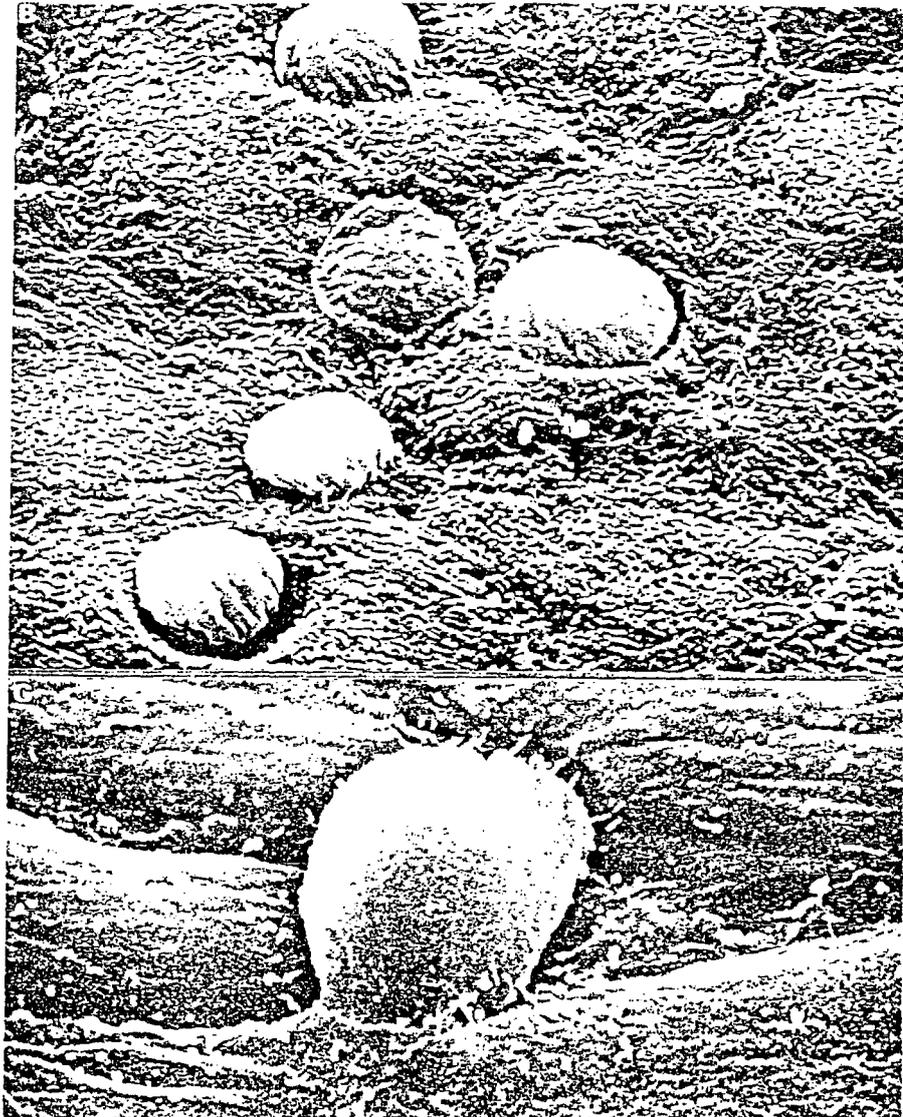
I.3.2.1- Pénétration des LDL dans la paroi

A l'origine du processus athéromateux, les LDL pénètrent dans la paroi à travers l'endothélium et s'accumulent dans l'intima, en raison d'un déséquilibre entre le flux d'entrée et de sortie. Ce déséquilibre peut résulter d'une augmentation de la perméabilité endothéliale, et d'une diminution de celle de la média, ou de la présence de molécules telles que les protéoglycanes ou le collagène qui fixent les LDL. Ces facteurs hémodynamiques influent sur le transport des LDL à travers la paroi (145).

I.3.2.2- Recrutement des monocytes-macrophages dans l'intima

Secondairement ou parallèlement à l'infiltration lipidique, les monocytes circulants adhèrent puis traversent la couche endothéliale (figure 4), et s'activent en macrophages au contact des protéines de la matrice extracellulaire. Le monocyte adhérent pénètre dans l'intima à travers les jonctions inter-endothéliales sous l'effet de facteurs chimiotactiques présents dans la paroi, parmi lesquels certains produits du métabolisme de l'acide arachidonique par les cellules endothéliales et les macrophages (leucotriène B4), des produits de sécrétion des CML (PDGF), ainsi que les LDL oxydées. Un autre facteur chimiotactique pour les monocytes, le Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1), est synthétisé par les macrophages et les CML, et joue un rôle important dans la formation de la plaque. En effet, l'activité de MCP-1 vis-à-vis des monocytes semble être spécifique, les lymphocytes et les neutrophiles ne possédant pas de récepteur de MCP-1 et ne répondant donc pas à ce facteur (145).

Figure 4: Adhésion des monocytes à l'endothélium (46).



I.3.2.3- Captation des LDL par les macrophages

Pour se transformer en cellules spumeuses, les macrophages du sous-endothélium doivent capter de grandes quantités de LDL (53). Or, très tôt, Brown et Goldstein ont découvert que le récepteur cellulaire des LDL (apo B pour les LDL) est soumis à une régulation négative: lorsque la concentration en cholestérol intracellulaire augmente au delà d'un certain seuil, la synthèse des récepteurs cesse, la captation et l'internalisation décroissent. Cette régulation métabolique maintient le taux intracellulaire d'esters de cholestérol très en deçà de ceux trouvés dans les cellules spumeuses. La voie de captation des LDL par le récepteur des LDL ne peut donc pas expliquer la transformation des macrophages ou des CML en cellules spumeuses (145).

Un autre récepteur appelé récepteur "scavenger" (éboueur) a alors été identifié sur les macrophages et les cellules endothéliales au niveau des lésions athéromateuses et non dans les tissus sains (51) (86) (100). Il reconnaît les LDL qui ont subi une modification oxydative au niveau des résidus lysine de l'apo B. Mais, à l'inverse du récepteur des LDL, il n'est pas régulé. Il capte et internalise les LDL oxydées (159), proportionnellement à leur concentration extracellulaire (145). Les CML possèdent plus de récepteurs aux LDL et moins de récepteurs scavenger que les macrophages (95).

La modification de l'apo B des LDL modifiées, et notamment des LDL oxydées, entraîne un défaut de reconnaissance par les récepteurs apo B/E au profit des récepteurs scavenger. Ceux-ci n'étant pas régulés par la concentration de cholestérol, c'est principalement par leur intermédiaire que l'accumulation de cholestérol au sein des macrophages conduit à la formation de cellules spumeuses qui constituent un stade précoce de l'athérogénèse. Par conséquent, en raison de leur reconnaissance par les cellules scavenger, les LDL oxydées participent activement au développement de la lésion athéromateuse. A la différence des LDL oxydées, le MM-LDL (minimally modified LDL) qui sont des LDL présentant un moindre degré d'oxydation et ne possédant pas de modification majeure de l'apo B), demeurent reconnus par les récepteurs apo B/E et ne le sont pas encore par les récepteurs scavengers; elles ne donnent donc pas directement lieu à l'apparition de cellules spumeuses (6) (86). Par conséquent, les MM-LDL interviennent surtout dans les états pré-lésionnels (caractérisée par des changements biochimiques et ultrastructuraux de l'intima artérielle avant la migration des monocytes) en créant un micro-environnement propice au développement des lésions. Les LDL oxydées interviennent dans les états lésionnels (caractérisé par la présence de stries lipidiques) en transformant les macrophages (et les CML) en cellules spumeuses, et en faisant progresser les lésions (entretien du

recrutement des monocytes circulants, piégeage des macromolécules, recrutement et prolifération des CML) (32).

D'autres modes de captation des LDL par le macrophage conduisent à une surcharge intracellulaire en esters de cholestérol. Ces LDL présentent une affinité importante pour les glycosaminoglycanes de la matrice extracellulaire, avec lesquels elles forment des complexes insolubles que le macrophage est capable d'endocyter (95).

1.3.2.4- Formation de la chape fibromusculaire

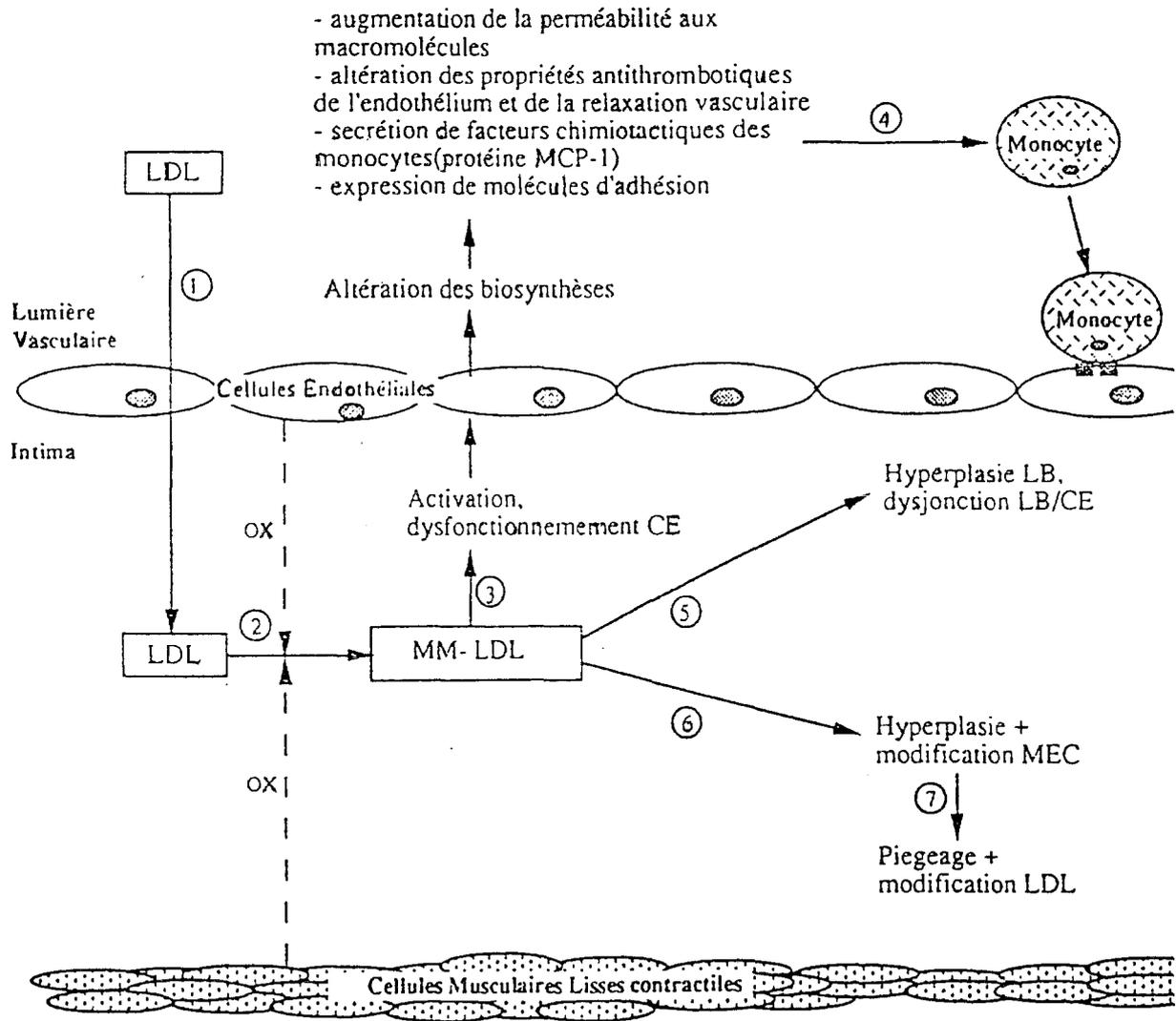
La chape fibreuse qui recouvre la masse lipidique est constituée principalement de CML qui ont migré à partir de la média à travers la limitante élastique interne et ont proliféré dans l'intima, ainsi que de protéines de la matrice extracellulaire (protéoglycanes, collagène et élastine). La structure de la chape fibromusculaire constituée, souvent organisée en unités lamellaires avec des CML redevenues contractiles, laisse penser qu'il s'agit là d'un phénomène de réparation tissulaire, la média originelle étant fréquemment atrophiée ou inexistante, suite probablement à l'activité protéasique des macrophages. En effet, les cellules adultes quiescentes de la média sont dans un état contractile, leur taux de renouvellement est très bas et la sécrétion des protéines de la matrice extracellulaire interrompue. En revanche, après avoir migré dans l'intima, elles changent de phénotypes, deviennent "synthétiques", elles prolifèrent et sécrètent en abondance les protéines extracellulaires (145).

La migration des CML de la média vers l'intima serait due à un produit du métabolisme de l'acide arachidonique: le 12 HETE (acide hydroxyeicosatétraénoïque). La prolifération des CML, elle, serait due à différents facteurs, en particulier le PDGF (sécrétée par les plaquettes, les cellules endothéliales, les macrophages et les CML), et le bFGF (basic Fibroblast Growth Factor).

Deux mécanismes d'action ont été suggérées pour expliquer l'effet des facteurs de croissance. Une action paracrine: après libération par les cellules environnantes (cellules endothéliales et macrophages), le PDGF et d'autres facteurs de croissance agissent sur les CML, ou autocrine: la CML sécrète elle-même l'agent mitogène qui va agir sur sa propre croissance (145).

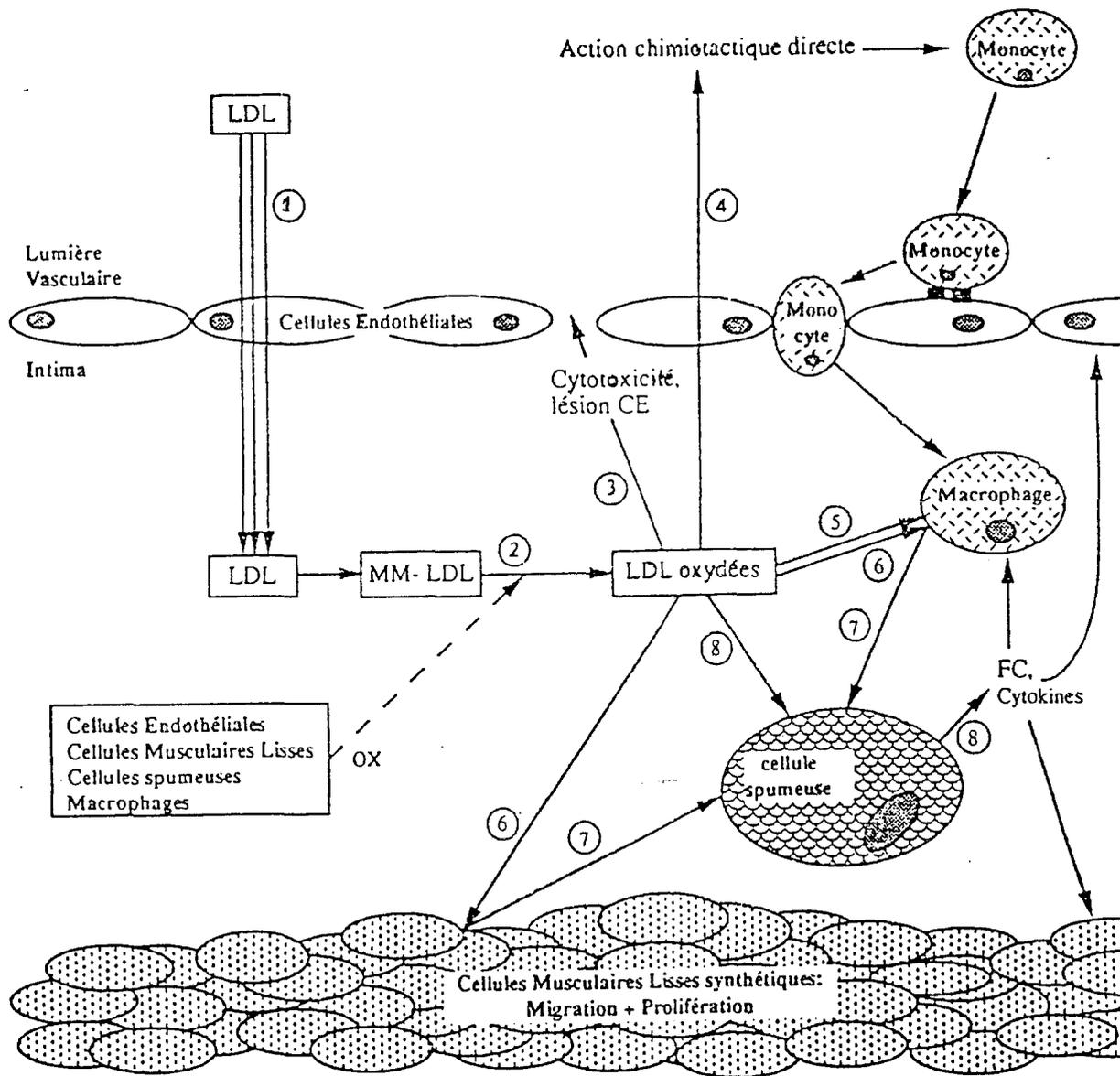
Les figures 5 et 6 illustrent respectivement la formation de l'étape pré-lésionnel et lésionnel de la plaque d'athérome.

Figure 5: Formation de l'état prélésionnel de la plaque d'athérome (32).



Abreviations: CE: cellule endothéliale; LB: lame basale; MEC: matrice extracellulaire; OX: oxydation.

Figure 6: Formation de l'état lésionnel de la plaque d'athérome (32).



Abréviations: FC: facteurs de croissance.

I.4- Facteurs de risque

Bien que la génèse de l'athérosclérose comporte encore une grande part d'inconnu, les études cliniques et épidémiologiques prospectives ont permis de dégager un certain nombre de facteurs qui favorisent ou précipitent la maladie coronarienne et justifient la dénomination de facteurs de risque. Leur recherche est essentielle et leur connaissance est fondamentale pour la prévention de la maladie (37).

La plus célèbre enquête épidémiologique ayant permis de préciser ces facteurs de risque est celle de Framingham, petite ville du Massachusetts aux USA dont la population a commencé être surveillée de façon prospective à parti de 1949 (147). Cette enquête, ainsi que l'étude MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) ont clairement montré qu'une cholestérolémie élevée représentait un facteur de risque important pour l'athérosclérose. Cependant, un facteur de risque n'est pas forcement un bon marqueur de risque. En effet, un marqueur de risque doit permettre la discrimination entre les population "   risque" et les populations indemnes de risque cardiovasculaire. D'autre part, un certain nombre de paramètres peuvent s'avérer discriminants au niveau des études de population et perdre une partie de ce caractère discriminant au niveau individuel. Les facteurs de risques les mieux définis sont l'hypercholestérolémie, l'HTA et le tabagisme (95): en effet, d'après l'enquête de Framingham, la présence chez un même individu de ces trois facteurs de risque multiplie par 8 le risque par rapport à un sujet n'ayant aucun de ces trois facteurs, par 5 par rapport à un sujet ayant un seul facteur, par 2,5 par rapport à un sujet ayant deux des trois facteurs (37).

I.4.1- Facteurs de risque constitutionnels

Ces facteurs ne peuvent être modifiés par une intervention médicale et n'ont qu'une valeur prédictive (147).

I.4.1.1- L' ge

Les études anatomopathologiques ont montré que les lésions d'athérosclérose pouvaient commencer à se développer très précocement, avant l'âge de 20 ans, en particulier au niveau de l'aorte thoraco-abdominale. Cependant, les complications proprement dite surviennent habituellement surtout au delà de 50 ans (147). Elles sont dues:

-- aux modifications du métabolisme de la paroi artérielle dues au vieillissement et

-- à l'augmentation de la pression artérielle, de l'hyperglycémie, et de l'hyperlipidémie qui s'observent de plus en plus fréquemment au delà de 50 ans (24).

En fait, si l'âge est indiscutablement un facteur de risque, il l'est en grande partie par la durée de l'exposition aux autres facteurs (147).

I.4.1.2- Le sexe

Les complications de l'athérosclérose surviennent plus précocement chez les hommes que chez les femmes, en particulier pour l'athérosclérose coronaire. Avant 50 ans l'athérosclérose est une maladie presque exclusivement masculine. Le pourcentage de femmes atteintes augmentent seulement à partir de 60 ans et la mortalité cardiovasculaire des femmes ne rejoint celle des hommes qu'à 75 ans.

Cette protection relative des femmes semble être liée aux estrogènes naturels qui influencent favorablement la formule lipidique avec une concentration élevée de HDL chez la femme entre la puberté et la ménopause. Une ménopause précoce naturelle ou chirurgicale représente en elle-même un facteur de risque chez la femme. L'hormonothérapie substitutive chez la femme ménopausée semble assurer une protection vis-à-vis de l'athérosclérose coronaire, mais il n'y a pas d'étude randomisée permettant actuellement de généraliser cette attitude. Si une estrogénothérapie est instituée elle doit être réalisée en association avec des progestatifs pour ne pas augmenter le risque de cancer du corps utérin. Cette hormonothérapie est d'ailleurs déconseillée chez les femmes ayant un risque important de cancer du sein. A l'inverse les estrogènes de synthèse utilisés pour la contraception estroprogestative augmentent le risque de complication cardiovasculaire par thrombose. Ce risque est particulièrement net chez la femme fumeuse chez laquelle l'utilisation de la pilule estroprogestative est fortement déconseillée (147).

L'action sur le système cardiovasculaire est différente selon qu'il s'agit d'estrogènes naturels ou d'estrogène de synthèse. En effet, ces derniers sont obtenus à partir de modifications chimiques variées produites au niveau des estrogènes naturels: l'effet le plus important de ces modifications a été d'augmenter l'activité des estrogènes quand ils sont administrés par voie orale. En raison de leur forte métabolisation hépatique, des quantités appréciables d'estrogènes et de leurs métabolites actifs sont excrétées dans la bile et réabsorbées dans l'intestin: le cycle entérohépatique qui en résulte explique que les estrogènes administrés per os auront un coefficient d'effet foie/autres tissus élevé. On pense alors que les effets hépatiques tels que l'augmentation de la synthèse des facteurs de la coagulation sont responsables des risques de thromboses. Quand ils sont utilisés pour leurs effets périphériques (par

exemple, chez les femmes ménopausées), les effets hépatiques peuvent être minimisés par des voies d'administration qui évitent un effet de premier passage hépatique, c'est à dire les voies topiques (vaginales), ou transdermiques (79).

Ces complications de thrombose sont liées à une augmentation de certains facteurs de coagulation et à une diminution de l'antithrombine III. En effet, les estrogènes sont thrombogènes à forte dose et/ou lors d'utilisation prolongée. Ils interviennent à deux niveaux de l'hémostase:

- niveau plaquettaire: ils augmentent l'agrégation plaquettaire
- niveau plasmatique: ils augmentent la synthèse des facteurs VII, VIII, du fibrinogène et du plasminogène, ils diminuent également le taux d'antithrombine III (10) (147).

I.4.1.3- L'hérédité

Son rôle est indiscutable et repose sur différentes hypothèses.

Aux niveau des facteurs familiaux, il est difficile de savoir ce qui relève directement d'un facteur génétique et ce qui relève de la transmission des habitudes alimentaires et du mode de vie. Cependant, on sait que l'hérédité joue un rôle très important, grâce à certaines familles où plusieurs membres ont été frappé à des âges très voisins, d'angine de poitrine, d'infarctus du myocarde et de mort subite. La plupart de ces familles à risque élevé sont en fait atteintes d'hyperlipidémie familiale, essentiellement hypercholestérolémie essentielle de type IIa et hyperlipidémie mixte de type IIb.

On sait actuellement qu'il existe une prédisposition génétique concernant trois grandes maladies: l'HTA, le diabète et les hyperlipidémies. Ainsi, des enfants de parents atteints d'une de ces maladie peuvent en être affectés aussi. Par exemple, il existe une corrélation nette entre le niveau de pression artérielle des parents et celui des enfants.

Il existe également des contrôles génétiques d'autres facteurs tels que les HDL, l'apolipoprotéines B, la lipoprotéine (a), ou encore le groupe sanguin. Les sujets A1B semblent plus exposés à la maladie coronarienne que les sujets des groupes A1, B, A2, A2B. Les sujets du groupe O seraient les moins exposés. Enfin, une étude récente a montré un lien entre le gène codant pour une concentration élevée de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et le risque d'infarctus du myocarde (24) (37) (147).

I.4.2- Facteurs de risque accessible à une prévention

Ces facteurs sont essentiellement: les dyslipidémies, le tabac et l'HTA. Le diabète, la surcharge pondérale, la sédentarité et l'homocystinémie font également partie de ces facteurs. Même s'ils ne sont pas habituellement inclus dans les facteurs de risque d'athérosclérose, les facteurs de thrombose interviennent de façon importante dans l'évolution des complications. Ils méritent à ce titre de figurer ici, d'autant plus que certains d'entre eux sont accessibles à des mesures de prévention (147).

II.4.2.1- Les dyslipidémies

Le rôle athérogène des surcharges lipidiques est conforté par d'innombrables travaux expérimentaux cliniques et épidémiologiques (85).

a)- Hypercholestérolémie (47)

Il existe une relation étroite entre d'une part les apports alimentaires en graisses totales, en acides gras saturés, en cholestérol, et d'autre part, la morbidité et la mortalité coronaire (24).

Plusieurs études épidémiologiques à grande échelle, américaines (Framingham et MRFIT) et françaises (Etude Prospective Parisienne) ont montré que le risque de mortalité cardiovasculaire augmente de façon exponentielle avec le taux sérique de cholestérol total, sans qu'aucun seuil n'apparaisse (147). En effet, l'étude de près de 5000 sujets de la ville de Framingham suivi pendant 14 ans a permis à Cornfield de constater que le risque coronarien est égal à la cholestérolémie puissance 2,66, ce qui revient à dire qu'une élévation de 10 % de la cholestérolémie augmente le risque coronarien de 30 % (37). Si le risque est faible aux valeurs basses du cholestérol (inférieure à 1,60 g/l) et augmente relativement peu lorsque le cholestérol s'élève de 1,60 à 2,00 g/l, il s'accroît rapidement lorsque le cholestérol s'élève au delà de 2,00 g/l (par exemple, à partir de 2,64 g/l, le risque est multiplié par 4 par rapport à celui des sujets qui ont une cholestérolémie à 1,80 g/l). Ceci incite en pratique courante à parler de taux souhaitable de cholestérolémie plutôt que de taux normal (147). Le consensus international exige un taux de cholestérol inférieur à 2,00 g/l (5,2 mmol/l) après 30 ans. Une concentration de 2,20 g/l représente un risque modéré; un taux supérieur à 2,4 g/l correspond à un risque élevé surtout en cas d'association à d'autres facteurs de risque (diabète) (24).

Des études internationales ont montré que cette relation est universelle. Cependant, il existe une dispersion importante de l'indice de cardiopathie

ischémique entre des populations ayant des taux de cholestérol comparables. C'est le cas en particulier de la France qui est l'un des pays ayant la mortalité par cardiopathie ischémique la plus basse alors que la cholestérolémie moyenne de la population est comparable à celle d'autres pays ayant une mortalité par cardiopathie ischémique importante. Ce phénomène appelé "paradoxe français" reste encore incomplètement expliqué et pourrait être lié à un phénomène protecteur vis-à-vis de l'effet athérogène du cholestérol. Celui-ci pourrait être représenté par l'alimentation riche en fruits et pommes qui contiennent des antioxydants permettant d'éviter la transformation des LDL en LDL oxydées (147).

Le dosage ou, le plus souvent, le calcul à partir de la formule de Friedewald du cholestérol-LDL permet de montrer une relation entre le cholestérol-LDL, fraction considérée globalement comme athérogène et le risque cardiovasculaire. Cette relation est de même type que celle observée avec la cholestérolémie totale mais la liaison est plus nette puisque ce dosage évite l'interférence du cholestérol-HDL, représentant plutôt la fraction antiathérogène. Comparé au cholestérol total, le cholestérol-LDL représente un meilleur marqueur de risque cardiovasculaire (95). Le taux normal de cholestérol-LDL doit être inférieur à 0,35 g/l chez l'homme et inférieur à 0,42 g/l chez la femme (24).

Quant aux HDL, ils peuvent être dosés directement. Des résultats récents, en particulier ceux de la dernière analyse de la population de Framingham, ont corroboré l'existence d'une relation inversement proportionnelle entre la concentration de cholestérol-HDL et la survenue d'infarctus du myocarde. Cette relation persiste même en présence d'une cholestérolémie normale, inférieure à 2,00 g/l. Les HDL sont apparemment une fraction lipoprotéinique à fonction protectrice (95). Cette fonction est capable d'empêcher la pénétration du cholestérol dans la paroi du vaisseau sanguin, de mobiliser ce cholestérol pour le transporter au foie où il est éliminé par voie biliaire, et d'accélérer le catabolisme des lipoprotéines riches en triglycérides dans le plasma. Les mécanismes du système protectif des HDL ne sont qu'au stade préliminaire des investigations et nos connaissances concernant le métabolisme et la fonction des HDL (apoprotéines, sous-classe...) sont encore incomplètes.

L'analyse de quatre grandes études prospectives montre qu'une augmentation de 1 mg/dl du taux de HDL est associée à une diminution du risque de cardiopathie ischémique de 2 % chez l'homme et de 3 % chez la femme. Le rôle des sous fractions HDL 2 et HDL 3 dans cette effet protecteur n'est pas encore clairement déterminé. Ils sont stables chez un même individu et peu modifiées après les repas. Néanmoins, le dosage doit être pratiqué à la 12^{ème} heure en période métabolique stable. Entre les groupes d'individus, les

variations se font avant tout au dépens de la sous fractions HDL2 alors que les HDL3 sont remarquablement stables (Cet effet antiathérogène serait expliqué par le rôle d'épuration des HDL ramenant vers le foie le cholestérol non utilisé pour la synthèse cellulaire, évitant ainsi l'accumulation de cholestérol dans les parois vasculaires. Le cholestérol-HDL apparaît donc de plus en plus comme le facteur le plus important pour déterminer le risque cardiovasculaire. Les facteurs augmentant le cholestérol-HDL sont les oestrogènes, l'alcool; ceux qui le diminuent sont les androgènes et le tabac.

De nombreuses études préconisent différents rapports (ch total / ch HDL ou ch LDL / ch HDL) pour déterminer le risque cardiovasculaire (13) (47) (95) (124) (142).

Il a été un moment proposé de doser les apolipoprotéines, l'apolipoprotéine A reflétant le cholestérol-HDL et l'apolipoprotéine B reflétant le cholestérol-LDL. En effet, cette partie des lipoprotéines participe directement au transport de lipides, aux interactions avec les récepteurs cellulaires et à la régulation de l'activité enzymatique du métabolisme des lipides. Ce dosage a été développé dans le but d'améliorer le dépistage du risque cardiovasculaire individuel, puisque celui des lipides plasmatiques représentent des marqueurs imparfaits (147). L'apo A1 est un meilleur reflet de la sous fraction HDL2, son dosage apporte donc des renseignements supplémentaires (13).

b)- Hypertriglycéridémie

La relation entre un taux élevé de lipoprotéines riches en triglycérides, de chylomicrons et de lipoprotéines de très basse densité (VLDL), sur l'incidence des maladies cardiovasculaires athéromateuses n'est jusqu'à ce jour pas évidente. Les arguments existants tendent pourtant à démontrer que ces classes de lipoprotéines et surtout leurs métabolites intermédiaires constituent un facteur de risque certain.

Le rôle des triglycérides comme facteur de risque de l'athérosclérose est plus difficilement mis en évidence, parce qu'on dispose d'un dosage fiable des triglycérides depuis moins longtemps que pour le cholestérol et surtout parce qu'une concentration élevée de triglycérides apparaît rarement de manière isolée mais est souvent associée à d'autres facteurs de risque. D'autre part, la triglycéridémie varie au cours de la journée, notamment en période postprandiale et doit donc être réalisée après 12 h de jeûne pour être vraiment significative. Les études prospectives montrent aussi que la concentration plasmatique des triglycérides est un excellent marqueur de risque lorsque l'analyse est univariée. Par contre, en analyse multivariée, cette notion disparaît. Cela signifie que les triglycérides sont corrélés à un ou plusieurs facteurs de risque qui apparaissent prépondérants dans l'atteinte cardio-vasculaire. Un de ces derniers facteurs est le facteur HDL

(lipoprotéines de haute densité), qui est corrélé négativement avec la triglycéridémie (95).

Certaines études leur confèrent un rôle dans l'athérogénèse à la faveur de l'accumulation postprandiale de remnants de VLDL et de chylomicrons riches en triglycérides qui pourraient transformer les macrophages en cellules spumeuses. Les triglycérides peuvent également intervenir par des modifications de l'hémostase. En effet, il a été montré une corrélation entre le taux de triglycérides et le facteur VII ainsi que l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène. C'est l'élévation postprandiale des triglycérides 6 à 8 h après un repas enrichi en graisses qui serait le meilleur indice prédictif (147).

c)- Lipoprotéine (a) (Lp(a))

L'élévation du taux de Lp(a) est associée à une élévation de risque de cardiopathie ischémique (présence de sténoses coronarienne, infarctus du myocarde). Il s'agit d'un facteur de risque indépendant des autres modifications lipidiques et qui n'est influencé ni par le sexe ni par l'âge ni par les traitements hypolipidémisants.

Les mécanismes potentiels par lesquels la Lp(a) provoquerait l'athérosclérose existent à deux niveaux. En premier lieu, la Lp(a) se comporterait comme les LDL: les mécanismes par lesquels elle serait athérogène, seraient similaires à ceux des LDL, à savoir une captation par les macrophages après modification de ces lipoprotéines. Ce phénomène serait accentué par un catabolisme plus lent de la Lp(a) par rapport aux LDL. En second lieu, la Lp(a), du fait de son homologie de structure avec le plasminogène, interférerait avec ce dernier dans les mécanismes de fibrinolyse et ainsi favoriserait les processus thrombotiques qui contribuent à l'évolution et à l'expression clinique de la maladie athéroscléreuse indépendamment du métabolisme du cholestérol.

Le taux normal de Lp(a) doit être inférieur à 0,3 g/l.

I.4.2.2- Le diabète

Le diabète sucré est un facteur de risque vasculaire à deux titres:

-- par le risque de microangiopathies diabétiques spécifique du diabète se traduisant essentiellement par une rétinopathie, une glomérulopathie et une neuropathie. Pour les deux premiers, l'association d'une HTA est un facteur très aggravant.

-- par le risque d'accélération du développement de l'athérosclérose. Les lésions sont plus précoces, plus sévères et plus diffuses (147).

Plusieurs études prospectives montrent que la présence d'un diabète augmente l'incidence des maladies cardiovasculaires. Celles de Framingham et de Paris notent que le diabète est un facteur de risque indépendant, multipliant l'incidence des cardiopathies ischémiques par 2 chez l'homme et par 3 chez la femme, le diabète supprimant la relative protection dont bénéficient les femmes vis-à-vis de la maladie. Les AVC sont également plus fréquents et plus graves. Le risque d'artériopathie des membres inférieurs est multiplié par 4 à 5 et 50 % des amputations concernent des artériopathies diabétiques. Malgré cette augmentation indiscutable du risque cardiovasculaire, il n'existe pas de corrélation directe entre le niveau de la glycémie et le risque et d'autre part, mis à part pour les lésions distales, il n'y a pas de corrélation démontrée entre l'équilibration correcte d'un diabète et la prévention des complications cardiovasculaires.

Les mécanismes de l'athérosclérose qui accélèrent l'évolution de la maladie chez le diabétique ne sont pas encore bien définis. Les modifications qualitatives et quantitatives des lipoprotéines (augmentation des LDL, VLDL et diminution des HDL) y jouent certainement un rôle important, ainsi que l'hypertriglycéridémie. De nombreuses études suggèrent que l'oxydation des LDL et la glycation protéique sont accélérées chez les patients souffrant d'hyperglycémie (5) (80). Par ailleurs, certains auteurs ont émis l'hypothèse que la concentration élevée de FVW chez les diabétiques est en étroite relation avec la lésion endothéliale (138).

L'existence d'une hyperglycémie chronique ne suffit pas pour considérer cette anomalie comme l'agent causal, car la relation entre les caractéristiques du diabète (durée, sévérité) et l'incidence des complications cardiovasculaires est floue. Par contre, l'hyperinsulinisme pourrait être un facteur plus approprié pour expliquer la genèse et l'évolution de l'athérosclérose. Excepté avec les pompes implantables, il existe chez les diabétiques traités par insuline une hyperinsulinisme périphérique: l'insuline stimule la prolifération cellulaire (CML) ainsi que l'accumulation des lipides dans la paroi artérielle. Il existerait également une diminution de la fibrinolyse par augmentation de l'inhibition du plasminogène (24) (37) (95) (147).

I.4.2.3- L'hypertension artérielle

L'HTA intervient dans les complications cardiovasculaire par deux mécanismes:

-- d'une part en favorisant les complications mécaniques comme l'insuffisance cardiaque, les AVC hémorragiques et la dissection aortique

-- d'autre part en participant au développement de l'athérosclérose au niveau des gros vaisseaux et des artères de moyen calibre. L'action hémodynamique de l'HTA semble déterminante, l'athérosclérose ne se développant que dans les régimes circulatoires à haute pression. En l'occurrence, les artères pulmonaires ne sont le siège de lésions athéromateuses qu'en cas d'HTA pulmonaire.

Il existe une relation linéaire entre le niveau de PA et le risque de survenue de complications cardiovasculaires, tant en ce qui concerne la PA systolique (PAS) que la PA diastolique (PAD), et l'importance relative du risque de la PAS augmente avec l'âge. Cette relation entre l'HTA et risque cardiovasculaire est universelle et concerne aussi bien les hommes que les femmes. De plus la mortalité augmente avec la tension artérielle. Ainsi, pour un homme âgé de 45 ans, l'espérance de vie est de 32 ans si sa tension artérielle est de 120/80 mm de mercure, et de 21 ans si sa tension artérielle est de 150/90 mm de mercure (147).

II.4.2.4- L'homocystéine

Les métabolismes des deux acides aminés soufrés, méthionine et cystéine, sont fortement intriqués. Cependant, la méthionine est un acide aminé indispensable, la cystéine ne l'est pas. La méthionine peut subir plusieurs métabolismes dont un dénommé réaction de trans-sulfuration, qui permet d'aboutir à la synthèse de la cystéine. Elle a pour point de départ l'homocystéine (qui provient de la déméthylation de la méthionine) et la sérine.

L'homocystinurie est une anomalie métabolique héréditaire liée à la méthionine. Elle est associée au développement précoce de l'athérosclérose et de complications thrombo-emboliques. En effet, chez l'homme, l'homocystémie induit des lésions endothéliales qui entraînent dès le jeune âge une athérosclérose vasculaire intense et des complications thrombotiques précoces. L'homocystéine a d'ailleurs été utilisée, du fait même de cette toxicité, comme moyen pour induire des lésions endothéliales in vivo chez le singe. La perfusion intraveineuse continue d'homocystéine thiolactone chez des babouins provoque des plaques de désendothélisation artérielle suivie d'un épaissement intimal. De telles expériences chez les porcs donnent des résultats négatifs. L'exposition de lapins à l'homocystéine thiolactone produit un épaissement intimal dans certaines études mais pas dans toutes. Récemment, il a été proposé qu'une élévation même modérée de l'homocystinémie par déficit partiel en thiocystéine synthétase pourrait être un facteur de risque de l'athérosclérose, mais également des maladies

cérébro-vasculaires, des maladies coronaires et des maladies vasculaires périphériques (17) (87) (119) (148).

I.4.2.5- Le tabac

Le tabagisme est un des trois facteurs de risque majeurs de l'athérosclérose. Son rôle dans cette maladie est surtout important dans les localisations des artères des membres inférieurs et des artères coronaires (89). En effet, le tabagisme augmente l'incidence des cardiopathies ischémiques de façon proportionnelle à la quantité de tabac fumée par jour (nombre de cigarettes/jour) mais également à la quantité de tabac fumée dans la vie (exprimée en paquets/années = nombre de paquets/jour x nombre d'années de tabagisme). Le risque est plus important en cas d'inhalation de la fumée (147): une enquête statistique poursuivie pendant plus de cinq ans par Schwartz et par Lenègre montre qu'il existe surtout à 55 ans, une corrélation très significative entre l'usage de tabac et les accidents coronariens, et que le facteur essentiel n'est pas uniquement la quantité de tabac fumée mais surtout la quantité de tabac effectivement inhalée (37). La fréquence des cardiopathies ischémiques est multipliée par 2,6 chez les fumeurs et elle est multipliée par 5,2 chez les sujets qui fument en inhalant la fumée, avec un paquet par jour ou plus. Quant à la mortalité coronarienne, elle est par rapport au non fumeurs, multipliée par 3,9 chez l'ensemble des fumeurs, par 3,1 chez ceux qui fument moins de 10 cigarettes par jour et par 7,1 chez ceux qui fument un paquet par jour (95). Ce risque est universel et touche autant les femmes que les hommes.

L'atteinte des axes artériels des membres inférieurs et de l'aorte est très fortement dépendante du tabagisme, au point que l'artériopathie des membres inférieurs est très rare chez un non fumeur en dehors du diabète. Une relation entre tabagisme et accidents vasculaires cérébraux (AVC) apparaît également dans des études épidémiologiques avec un risque multiplié par 2 à 3 selon l'importance du tabagisme. Comme pour les autres facteurs de risque, l'association avec un ou plusieurs autres facteurs (HTA, dyslipidémie, diabète) accroît de façon très importante le risque de complication.

La femme jeune a longtemps été considérée comme non concernée par la maladie coronarienne. L'augmentation récente et importante du tabagisme féminin a modifié cette situation. La protection relative que leur confère leur statut hormonal jusqu'à la ménopause ne les met pas à l'abri des dangers du tabagisme. Le risque de survenue de complications coronaires chez la femme jeune est jusqu'à 20 fois plus important chez les fumeuses que chez les non fumeuses. Il faut insister considérablement sur le risque de l'association

tabagisme et contraception estroprogestative, qui doit être fermement déconseillée.

Actuellement, parmi les 60000 décès considérés comme directement liés au tabac en France, 13000 soit environ 25 % sont dues à une cardiopathie ischémique. Il ne faut pas oublier à côté de ce risque cardiovasculaire le risque carcinogène qui connaît depuis une trentaine d'années une progression spectaculaire parallèlement à l'augmentation de la consommation de tabac. Ceci est particulièrement convaincant dans le cas du tabagisme féminin. En effet, alors que le cancer du sein était 7 à 8 fois plus fréquent que le cancer du poumon, actuellement dans plusieurs pays industrialisés le cancer du poumon est la principale cause de mortalité par cancer chez la femme (147).

II.4.2.6- La surcharge pondérale

L'obésité est considérée comme un facteur de risque de l'athérosclérose. Les questions sont de savoir:

- s'il s'agit d'un facteur de risque indépendant
- quel type d'obésité est en cause
- si sa réduction peut être suivie d'un bénéfice sur le plan de l'athérosclérose

Plusieurs études ont pu démontrer qu'il existerait une forte association entre la prévalence de l'obésité et celle des facteurs de risque cardiovasculaires. Un obèse a 2,9 fois plus de risque d'être hypertendu qu'un sujet de poids normal. La prévalence du diabète est également 2,9 fois plus élevée chez l'obèse et la prévalence d'une hypercholestérolémie est 2,1 fois supérieure chez le sujet jeune obèse (95). La distribution de la surcharge pondérale est importante avec un risque accru de cardiopathie ischémique pour les obésités tronculaires et abdominales. Elle est par ailleurs volontiers associée à une insulino-résistance et à un taux bas de HDL (147).

Toutes les études épidémiologiques, en particulier celle de Framingham, ont montré que l'obésité est associée à une augmentation de la mortalité globale (maladie coronarienne ischémique, infarctus cérébral et insuffisance cardiaque congestive). Elle ne modifie pas, par contre, le risque d'artériopathie des membres inférieurs (95).

I.4.2.7- La sédentarité

Il existe une relation entre la sédentarité et le risque cardiovasculaire, indépendante des autres facteurs de risque. Le risque d'infarctus du myocarde est pratiquement 2 fois plus important chez les individus sédentaires que chez les non sédentaires. Le risque de récurrence d'infarctus est moins important chez les sujets suivant un programme de réadaptation physique.

Parmi les éléments favorables liés à l'activité physique, l'on peut noter une élévation du cholestérol-HDL. Il est possible que le bénéfice lié à une activité physique régulière, de type sportif, soit également en rapport avec une meilleure hygiène de vie générale influençant de façon favorable l'ensemble des facteurs de risque (147).

Cette réduction de l'incidence des cardiopathies ischémiques chez les sportifs passe par une réduction globale des facteurs de risque de l'athérosclérose liée directement ou indirectement à l'activité sportive: réduction tensionnelle, maintien d'un poids normal, modification favorable des comportements (moins tabagisme, comportement alimentaire moins orienté vers les compensations, comportement psychologique moins agressif). Il passe aussi par des mécanismes métaboliques: baisse de l'insulinémie et augmentation de la sensibilité à l'insuline, réduction des lipides plasmatiques.

Certains travaux indiquent enfin, que la réduction de l'incidence des accidents coronariens (mortalité et morbidité) est liée davantage à l'aptitude physique (capacité physique appréciée par des mesures physiologiques à l'effort), qu'à l'activité physique, indépendamment des autres facteurs de risque classiques. Ceci pourrait être lié à des facteurs acquis et/ou génétiques. L'exercice physique, s'il a un rôle indéniable dans la diminution du risque coronarien de façon causale n'a cependant pas d'effet prolongé. L'étude prospective parisienne a bien montré par exemple que les anciens sportifs ont la même incidence de cardiopathies ischémiques que les non sportifs (95).

II.4.2.8- Le type psychologique

Depuis plusieurs dizaines d'années, on rapproche le comportement psychologique de type A d'une prédisposition acquise à la maladie coronarienne. Le comportement de type A se manifeste chez l'individu par un excès de compétitivité, d'impatience, d'agressivité, une hypervigilance, une auto-implication dans le travail et une sensation d'urgence chronique. Plusieurs études (Western Collaborative Group et Framingham) ont montré que l'incidence des cardiopathies ischémiques était plus élevée chez les sujets de type A, même après ajustement concernant le tabac, la PA, la cholestérolémie (37) (95).

II.4.2.9- Le stress

Son rôle est supposé important. Il est difficile de le prouver mais il est reconnu qu'un stress provoque une tachycardie, une élévation tensionnelle, des extrasystoles, une élévation des acides gras libres, des triglycérides, du cholestérol, une hyperagréabilité plaquettaire.

II - BIOLOGIE DE LA
CELLULE ENDOTHELIALE
VASCULAIRE

La cellule endothéliale fait partie intégrante de la paroi des vaisseaux. En effet, elle est actuellement considérée comme un des constituants cellulaires de la paroi artérielle possédant un grand nombre de fonctions spécifiques modulables par l'environnement. Il est donc nécessaire avant tout de décrire avec précision la structure de la paroi artérielle afin de mieux interpréter le rôle essentiel physiologique joué par cette cellule.

II.1- Structure de la paroi artérielle

La paroi artérielle se compose de trois couches ou tuniques concentriques distinctes. A partir de la lumière vasculaire se trouvent l'intima, la média puis l'adventice (15) (17) (24) (95) (145).

II.1.1- L'intima

L'intima ou tunique interne est la couche la plus fine. Elle est limitée sur son versant luminal par une monocouche de cellules endothéliales appelée endothélium, et sur son versant externe par une épaisse lame d'élastine, la limitante élastique interne. Entre ces deux limites se trouve la couche sous endothéliale constituée de divers composants matriciels, séparée de l'endothélium par la membrane basale. En résumé, l'intima est constituée successivement de l'endothélium, de la membrane basale, de la couche sous endothéliale et de la limitante élastique interne.

II.1.1.1- L'endothélium

Les cellules endothéliales tapissent la surface interne de la paroi et forment ainsi une monocouche continue en contact avec le sang. Cette imbrication des cellules les unes sur les autres constitue un film continu assurant une couverture parfaitement étanche: ceci est observé à l'ouverture d'une artère saine. On peut en effet constater expérimentalement que l'endothélium est de couleur jaunâtre, brillant et parfaitement régulier sans accident apparent.

a)- Les cellules endothéliales

L'endothélium artériel quiescent à l'état normal in vivo est composé de cellules allongées aplaties (0,3 à 0,5 μm d'épaisseur, 100 μm de long, 10 μm de large) avec un noyau en position centrale, et des organelles cytoplasmiques habituels (réticulum endoplasmique, mitochondries, appareil de Golgi...). Elles sont de forme losangique, leur juxtaposition forme un tapis arrangé en

mosaïque, et leur grand axe est allongé dans le sens de l'écoulement sanguin. Des expériences réalisées sur des cellules en culture confirment que leur orientation est déterminée par les forces de cisaillement appliquées à leur surface. En effet, en culture, les cellules endothéliales perdent leur forme allongée et prennent un aspect pavimenteux: ceci est dû à un réarrangement des microtubules du cytosquelette qui se concentrent sur le territoire périnucléaire et se dirigent de façon radiale vers la périphérie cellulaire, avec en plus un accroissement du nombre de microfilaments appelés "stress fibers". Ces modifications du cytosquelette en culture sont dues à l'absence de matrice sous endothéliale mais, plus particulièrement, à l'absence de flux sanguin. Par conséquent, il est clair que, par l'intermédiaire du cytosquelette, le débit sanguin intervient dans l'organisation des cellules.

On a pensé pendant longtemps que les cellules endothéliales étaient incapable de se répliquer, jusqu'à ce que les techniques modernes d'autoradiographie permettent d'apporter la preuve contraire. Cependant, le taux de renouvellement cellulaire reste très bas: il a été démontré dans l'aorte thoracique de rat que le renouvellement cellulaire était de l'ordre de 1 à 2 cellules pour 1000 par jour. Par conséquent, l'endothélium vasculaire n'est totalement renouvelé qu'en deux à trois ans. Toutefois, le taux de renouvellement peut être plus rapide (10 cellules pour 100 par jour) au niveau des branches artérielles car ces régions sont soumises à des forces de cisaillement particulièrement élevées.

Les figures 7 et 8 illustrent l'aspect morphologique des cellules endothéliales au niveau de la paroi artérielle.

Figure 7: Vue en microscopie électronique à balayage de la surface luminale (aorte thoracique de lapin) montrant les CE alignées dans le sens de l'écoulement sanguin (145).

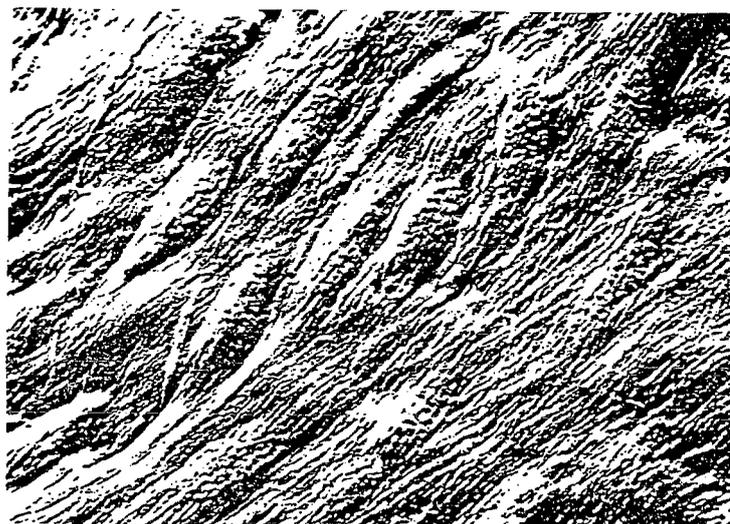
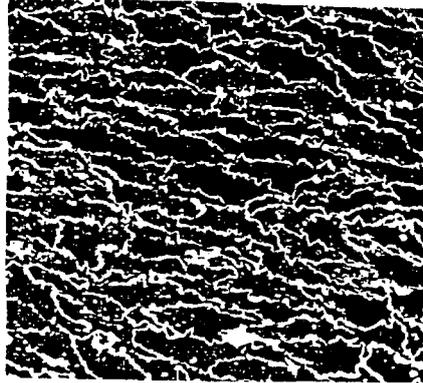


Figure 8: Vue de face de l'endothélium normal d'aorte de rat au microscope à balayage. Les CE sont soulignées par le nitrate d'argent (17).



b)- L'agencement des cellules endothéliales

Les interactions entre les cellules endothéliales adjacentes et leur rattachement à la lame basale sont d'une grande importance pour le fonctionnement de l'endothélium vasculaire comme monocouche continue.

Les condensations sous plasmalemmales situées au pôle abluminal des cellules endothéliales sont liées à l'attachement des cellules à la lame basale. Ces structures cytoplasmiques sont en connection avec la formation de microfilaments intracellulaires déjà cités auparavant, les stress fibers. Ce sont des faisceaux de filaments d'actine associés à la myosine et l'alpha-actinine, situés à l'intérieur des cellules endothéliales. Ils vont jouer un rôle important dans le rattachement des cellules à la lame basale. En effet, ils sont en nombre plus élevé dans les régions exposées à un débit sanguin plus rapide (comme le ventricule gauche), dans les cas d'hypertension et au cours de la régénération qui suit une dénudation endothéliale. Ceci implique que les stress fibers jouent un rôle dans l'augmentation de l'adhésion à la matrice sous endothéliale.

Les contacts entre les cellules adjacentes, quant à eux, se présentent sous divers aspects: juxtaposition, chevauchement ou imbrication, de telle sorte que l'étendue de la frontière entre deux cellules est très variable. L'espace

intercellulaire, de 10 à 20 nm de large, est constitué de protéoglycanes. En un ou plusieurs points de l'espace intercellulaire, les membranes plasmiques se rapprochent pour former des jonctions de deux types: les jonctions serrées ("tight junctions") et les nexus ou jonctions communicantes ("gap junctions"). Alors que les jonctions serrées forment des zones étanches et sont en relation avec la fonction de barrière endothéliale, les jonctions communicantes sont des territoires de moindre résistance permettant la communication intercellulaire et fournissant une base structurale à la synchronisation fonctionnelle entre cellules voisines.

◆ Les jonctions serrées se situent sur le versant lumineuse de la cellule. Elles apparaissent comme des zones où les feuilletts denses externes de chaque membrane ont fusionné. Cette zone de contact intime peut être étudiée par cryofracture: la jonction serrée est alors caractérisée par un réseau de crêtes et de sillons, chaque crête étant composée de deux rangées de particules intramembranaires (protéines membranaires intégrables) provenant chacune de deux cellules adjacentes. Les particules fusionnent et forment un réseau en fermeture éclair, oblitérant l'espace intercellulaire qui devient étanche au transport des molécules. La participation des protéines membranaires à la formation des jonctions serrées est confirmée par le fait que la cycloheximide (inhibiteur de la synthèse protéique) peut empêcher leur formation en culture. Après cryofracture, l'analyse des surfaces fait donc apparaître une disposition linéaire des fusions membranaires organisées en réseaux discontinus permettant le passage possible de certaines molécules.

Il existe une bonne corrélation entre la complexité structurale des jonctions serrées et leur perméabilité. Cette complexité varie d'un tissu à l'autre; les tissus dont les jonctions serrées ne présentent qu'une ou deux bandes, comme dans le tube proximale du rein, n'offrent qu'une simple résistance au passage des ions. A l'opposé, les jonctions comportant six bandes ou plus, possèdent une résistance électrique élevée et permettent le maintien de gradient de concentration ionique important de part et d'autre du revêtement cellulaire. Dans l'endothélium vasculaire, la complexité des jonctions varie d'un segment à l'autre. Dans les capillaires veineux et les veinules post-capillaires, les jonctions sont lâches, simplifiées, discontinues, ce qui correspond à un endothélium très perméable. Ceci contraste avec la présence d'une véritable ceinture, continue et étanche, de jonctions serrées complexes dans l'endothélium de l'extrémité artérielle du capillaire et de l'artériole. Un exemple caricatural d'endothélium "étanche" est fourni par l'endothélium des capillaires cérébraux; la présence dans les microvaisseaux cérébraux des jonctions serrées complexes et l'absence au contraire de veinules post-capillaires représentent la base structurale de la barrière

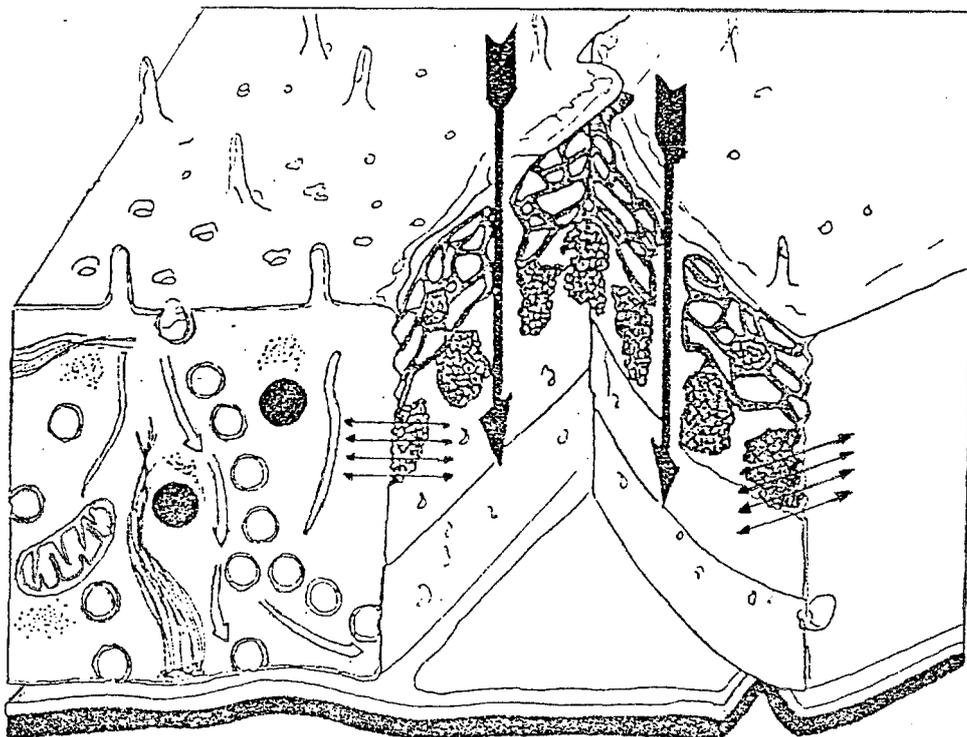
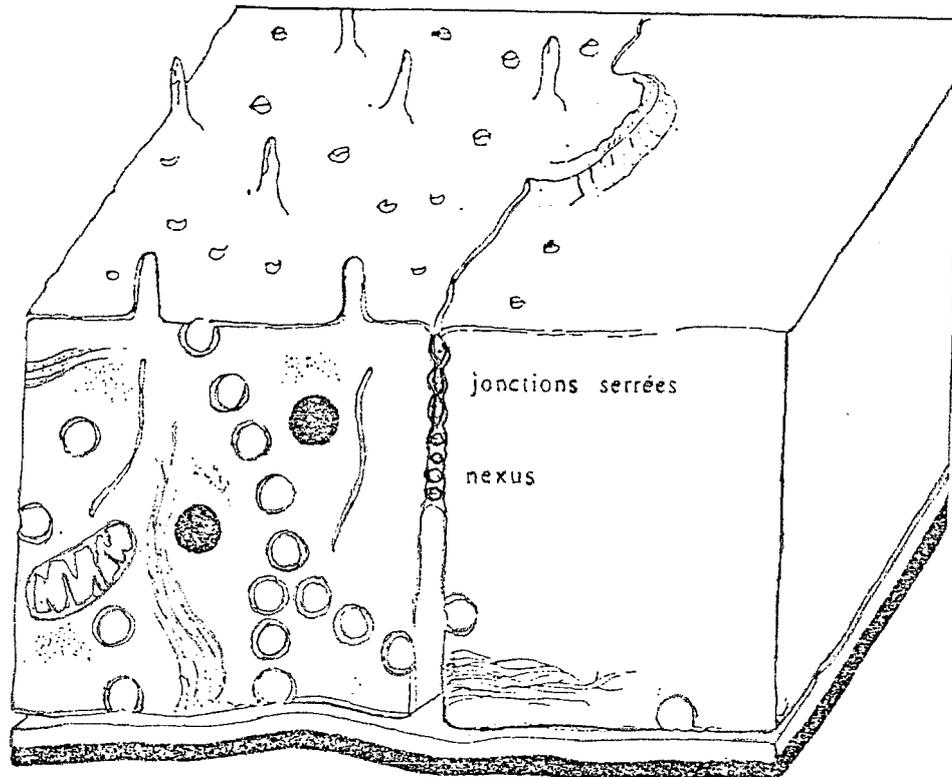
hémato-encéphalique aux macromolécules. La complexité des jonctions serrées dans l'endothélium de l'aorte et des grosses artères est intermédiaire et montre de nombreuses jonctions le plus souvent continues à simple ou double bandes. Toutefois, il existe une considérable hétérogénéité, même de cellules à cellules, dans un même segment aortique.

◆ Dans les jonctions communicantes, les membranes plasmiques adjacentes sont étroitement accolées, l'espace intercellulaire passant de 20 nm à 2 à 4 nm. Les métaux lourds utilisés comme traceurs, tel le lanthanum, pénètrent cet espace et dessinent des structures cylindriques de disposition hexagonale où le traceur ne pénètre pas. L'existence au centre de ce cylindre d'un point contenant du traceur suggère l'ouverture à ce niveau d'un fin canal communicant. En effet, après cryofracture, un nexus se présente sous la forme de plaque, contenant des particules de même taille (8 nm) groupées et faisant saillie. Sur chaque face, les particules sont constituées d'un hexamère protéique organisé circulairement et ménageant un canal central. Les membranes contigues d'un nexus s'apposent par ces protéines. Les études biochimiques de jonctions serrées suggèrent que cet hexamère protéique se présente sous la forme de six molécules identiques de connexine qui est une protéine comportant deux chaînes d'acides aminés et d'un poids moléculaire de 18000 Daltons. Chaque canal semble donc être un dodécamère de cette protéine, un hexamère formant un hémicanal dans chacune des membranes adjacentes.

Le principal rôle de ces jonctions est d'assurer un couplage métabolique c'est-à-dire d'assurer les communications entre cellules voisines et de permettre des échanges de molécules. Celles qui ne dépassent pas 1200 D et 12 à 14 angström de diamètre apparent peuvent passer par les canaux de ces jonctions communicantes: c'est le cas des ions, de la plupart des sucres, des nucléotides, des vitamines et des "messagers" comme les hormones stéroïdiennes et l'AMPc. Dans l'endothélium vasculaire, le rôle des jonctions communicantes est probablement lié aussi à une fonction de coopération métabolique comme dans toutes les cellules non musculaires. Cette fonction intervient peut être dans le contrôle de la croissance de l'endothélium. Il existe successivement perte puis néoformation de jonctions communicantes au cours de la régénération endothéliale, ce qui peut indiquer l'existence de relations entre jonctions et l'inhibition de contact. Par ailleurs, la présence de nombreuses jonctions communicantes de ce type entre les cellules endothéliales artérielles et veineuses (mais non capillaires) suggère qu'elles jouent un rôle dans la transmission de signaux aux CML sous-jacentes.

Les figures 9 et 10 représentent les différents types de jonctions.

Figure 9 et 10: Schémas représentant les différents types de jonctions cellulaires entre deux CE apposées (145).



II.1.1.2- La membrane basale

Elle est aussi dénommée lame basale. Elle est composée de microfibrilles de collagène de type IV (environ 5 nm de diamètre) et de glycoprotéines. Un espace amorphe, d'environ 40 nm d'épaisseur, la sépare de la membrane plasmique de la cellule endothéliale. Elle constitue un support et un guide lors de la régénération de la surface endothéliale.

II.1.1.3- La couche sous endothéliale

Elle se développe avec l'âge au niveau de gros troncs artériels. L'espace compris entre la lame basale et la limitante élastique interne peut être occupé par des fibres conjonctives, élastine et collagène, des protéoglycanes et quelques cellules musculaires lisses.

II.1.1.4- La limitante élastique interne

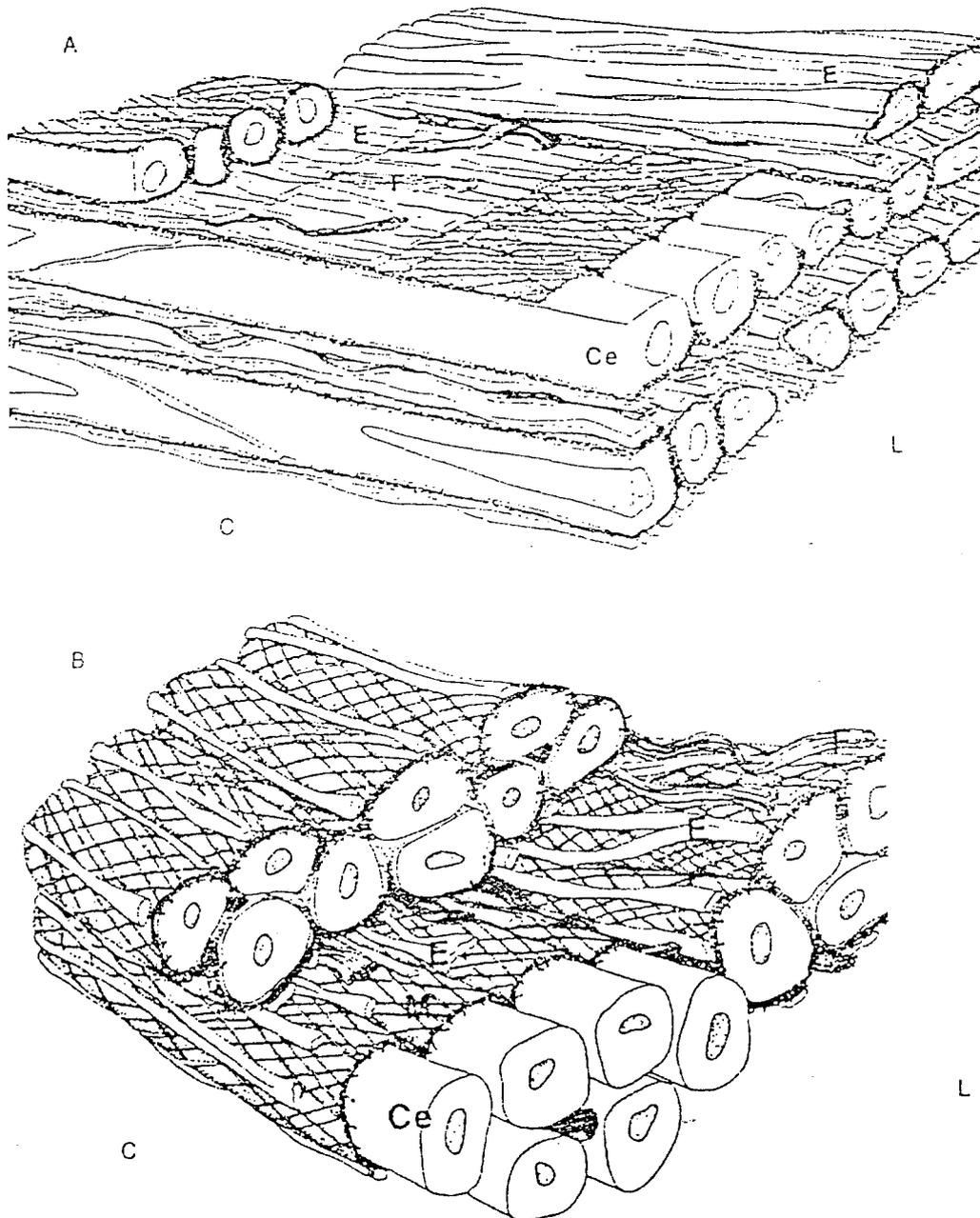
La limitante élastique interne est en général une couche fenêtrée de tissu élastique constitué d'élastine, d'environ 70 à 100 nm d'épaisseur.

II.1.2- La média

II.1.2.1- Les constituants de la média

La média est aussi appelée tunique moyenne et constitue la couche la plus épaisse de la paroi artérielle. Elle est formée de l'empilement concentrique de couches dénommées unités lamellaires. Chaque unité est exclusivement composée de cellules disposées au sein d'un réseau de constituants extracellulaires: fibres élastiques, fibrilles d'élastine, faisceaux et fibrilles de collagènes, protéoglycanes. La paroi artérielle est en fait constituée de nombreux "feuilletts musculo-élastiques", unités structurales et fonctionnelles de base de la média, donnant l'apparence macroscopique d'unités lamellaires. Chaque feuillet est lui même constitué d'un groupe de cellules (1 ou 2 en épaisseur, 4 à 6 en largeur et un nombre difficile à déterminer en longueur) enveloppé dans un tapis de fibres élastiques très serrées (les lames élastiques), ayant la même direction que les grands axes de myocytes. A l'intérieur de ce coffrage de fibres élastiques, une matrice composée d'un réseau de fibrilles de collagènes et d'une lame basale orientée dans le sens circonférentiel, recouvre les cellules et en assure la cohésion (figure 11).

Figure 11: Représentation de l'organisation des cellules et des fibres dans les artères élastiques (A) et musculaires (B). C indique le plan de coupe transversale, L le plan de coupe axiale.

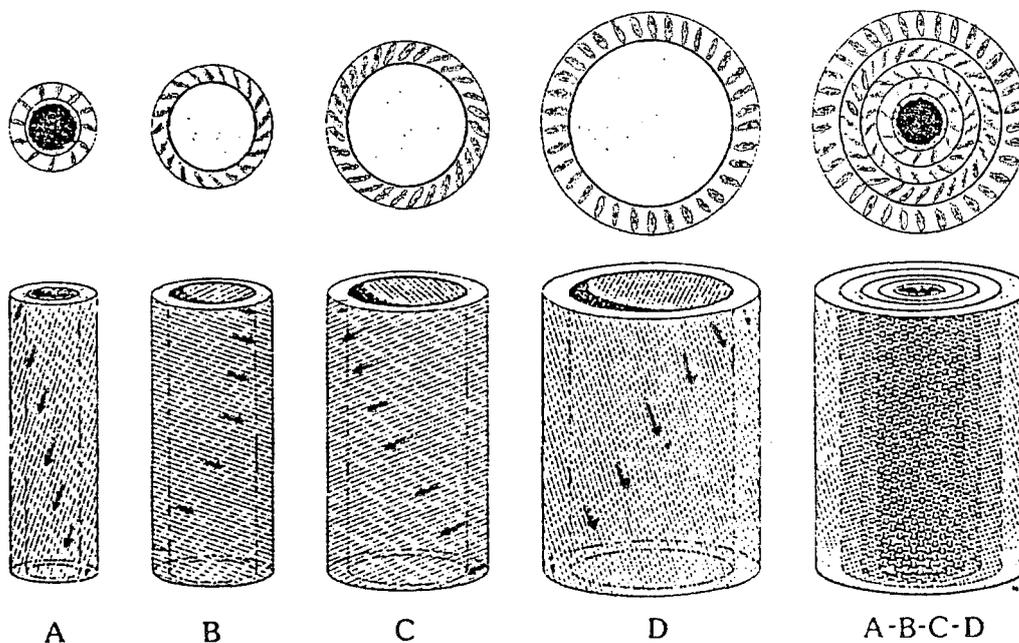


Abréviations: Ce: cellules; M: matrice (lame basale et fibres de collagène); E: fibres élastiques (145).

Les cellules musculaires lisses sont cylindriques ou fusiformes (3 à 5 μm de diamètre au niveau du noyau et environ 50 à 80 μm de long) et orientées obliquement par rapport à l'axe du vaisseau. Elles sont dotées de prolongements dont certaines passent à travers les fentes des lames élastiques et réalisent des contacts avec les myocytes des lames voisines. Elles occupent environ 30 % du volume de la média et jouent un double rôle: elles synthétisent les composants de la paroi vasculaire ainsi que leurs précurseurs et agissent de façon active sur l'élasticité de la paroi grâce à leurs propriétés contractiles.

Les lames élastiques, quant à elles, ont une orientation axiale hélicoïdale, le pas de l'hélice alternant d'une lame à l'autre (figure 12). Leur épaisseur est d'environ 3 μm , et un réseau de très fines fibres d'élastines lie les lames élastiques voisines.

Figure 12: Organisation des CML et des lames élastiques dans la paroi des artères élastiques. Les cylindres A, B, C, D représentent quelques couches consécutives de CML et de lames élastiques.



Les principaux composants extracellulaires de la média sont le collagène, l'élastine et les protéoglycanes de la substance fondamentale. L'unité de base du collagène est la molécule de protocollagène. Par polymérisation, ces molécules forment des fibrilles de collagène à configuration hélicoïdale. Il existe plusieurs types de collagènes, le type I (50 à 100 nm de diamètre) étant le constituant principal de la paroi artérielle. Quant aux fibres élastiques, elles possèdent deux composants biochimiques et ultrastructuraux: l'élastine et les composants microfibrillaires. L'élastine proprement dite forme le noyau de chaque fibre entourée par des microfibrilles. Le collagène et l'élastine sont orientés et répartis de façon à combiner au mieux leurs propriétés respectives de résistance à l'étirement et d'élasticité. Enfin, la substance fondamentale réalise un réseau très richement hydraté compris entre les cellules, composé de protéoglycanes, et dans lequel baigne les protéines fibreuses. Toutes les cellules ont besoin d'adhérer à un substrat pour pouvoir croître: ainsi, la substance fondamentale a un rôle de modulateur de la croissance des CML de la média.

II.1.2.2- Les artères élastiques et musculaires

Il est important de signaler que selon l'architecture de la média, il faut distinguer deux types d'artères: les artères élastiques et les artères musculaires.

Les grandes artères sont désignées sous le nom d'artères élastiques. Elles comprennent l'aorte, le tronc brachio-céphalique, la carotide commune, l'artère sous-clavière, l'artère vertébrale et les artères iliaques communes. La paroi des artères élastiques est relativement mince par rapport à leur diamètre, et la média contient plus de fibres élastiques que de muscles lisses. Les artères élastiques sont appelées artères conductrices parce qu'elles conduisent le sang du coeur vers les artères musculaires moyennes.

Les artères moyennes sont appelées artères musculaires. Ce sont les artères axillaires, brachiales, radiales, intercostales, spléniques, mésentériques, fémorales, poplitées et tibiales. Leur tunique moyenne contient plus de muscles lisses que de fibres élastiques; ces artères ont donc une plus grande capacité de vasoconstriction et vasodilatation pour régler le volume de sang convenant aux besoins de la structure irriguée: elles sont dites distributrices parce qu'elles distribuent le sang aux diverses parties du corps.

II.1.3- L'adventice

L'adventice est appelé tunique externe. Elle est séparée de la média par une lame élastique, la limitante élastique externe. Elle est constituée de tissu conjonctif contenant des fibroblastes, fibres de collagène et quelques fibres élastiques épaisses, et de tissu adipeux contenant des adipocytes. Elle est irriguée par les vasa vasorum (vaisseaux nourriciers) et renferme les nerfs de l'artère ainsi que le réseau lymphatique adventiciel. L'adventice est donc une enveloppe qui assure principalement l'ancrage des artères aux structures de voisinage. L'importance de cette tunique est très variable selon la localisation: en effet, dans l'aorte, l'adventice est peu développé, à l'inverse de l'artère mésentérique ou de l'artère rénale.

Le vasa vasorum n'existe que dans les vaisseaux de diamètre supérieur à 200 μm . Il reste confiné à l'adventice tant que l'épaisseur de la média ne dépasse pas 0,5 nm. Au delà, les vasa vasorum pénètrent dans la partie externe de la média. Une exception toutefois: l'aorte abdominale humaine a une média de plus de 0,5 nm d'épaisseur qui n'est pas vasculaire. La nutrition de la paroi est ainsi assurée à la fois à partir du sang et des vasa vasorum adventiciels.

Le réseau lymphatique adventiciel assure l'évacuation des substances provenant du sang et transportées à travers la paroi.

Quant aux fibres nerveuses vasomotrices de la paroi, elles participent au contrôle du calibre vasculaire en provoquant soit une vasoconstriction (grâce aux récepteurs α) soit une vasodilatation (récepteurs β). Elles sont confinées dans l'adventice à la limite de la média. La stimulation nerveuse des CML se fait par action directe des nerfs sur les myocytes situés sur la couche externe de la média, puis par transmission de l'excitation aux cellules sous-jacentes par couplage électrique entre les cellules.

Les figures 13 et 14 représentent respectivement la structure d'une artère élastique et musculaire.

Figure 13: Structure d'une artère élastique (145).

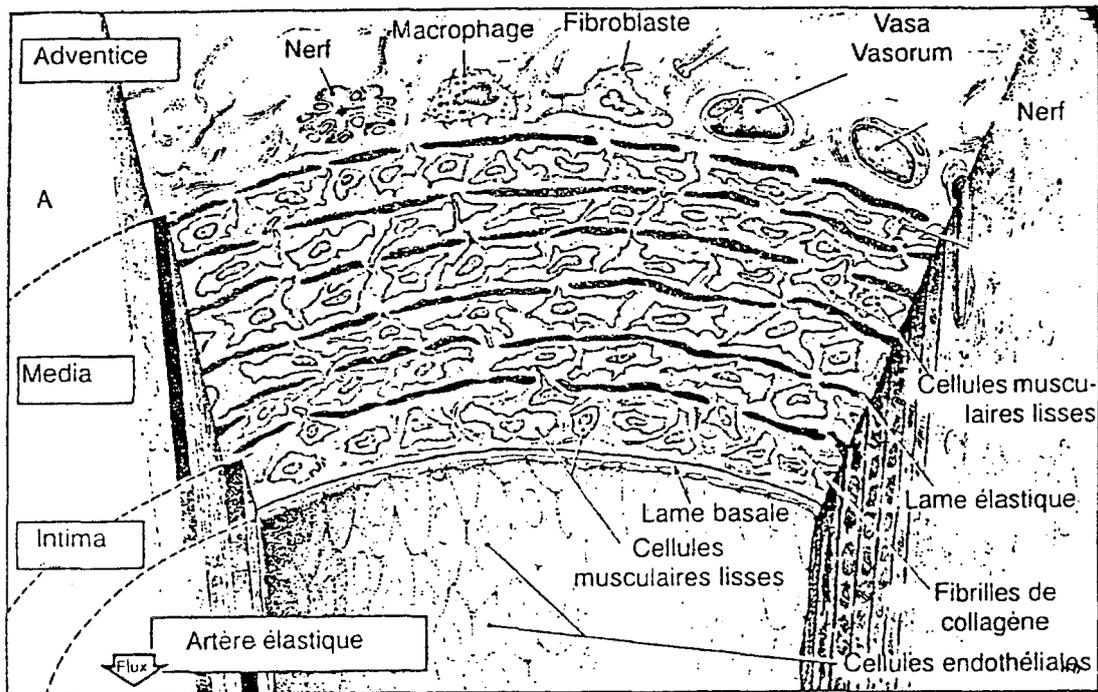
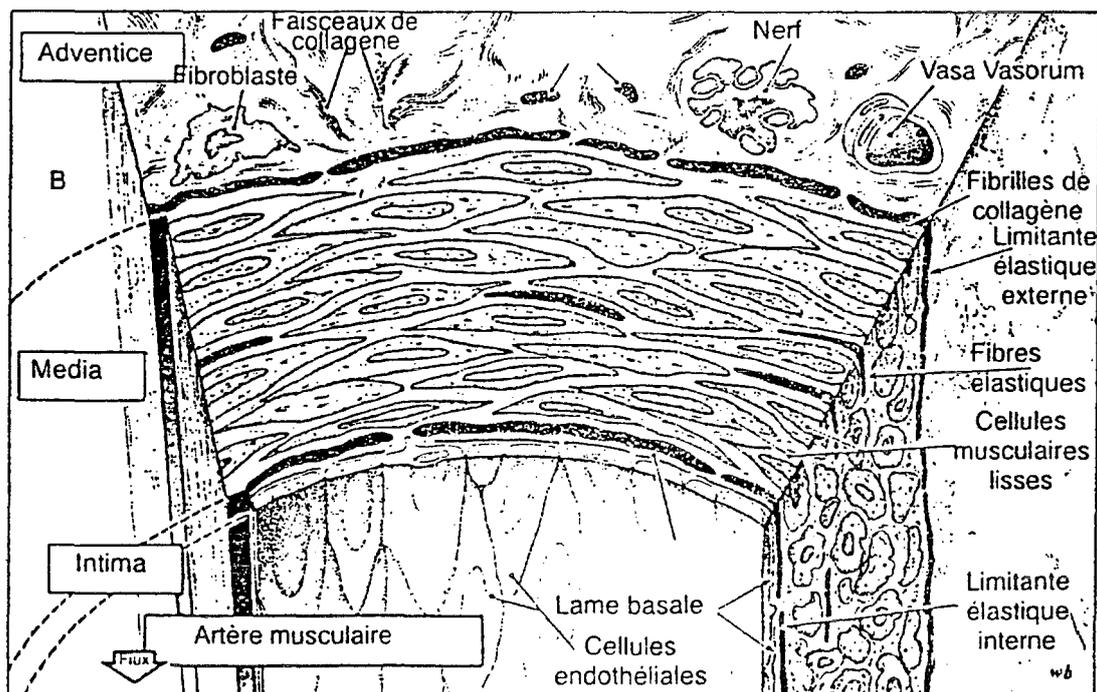


Figure 14: Structure d'une artère musculaire (145).



II.2- Propriétés métaboliques et fonctionnelles de l'endothélium

Considéré pendant des siècles comme une monocouche monocellulaire n'ayant pour rôle que d'assurer une séparation plus ou moins étanche et non thrombogène entre le sang et le compartiment interstitiel, l'endothélium est maintenant considéré comme un véritable organe qui régule de nombreuses fonctions vasculaires et qui joue un rôle dans la physiopathologie de nombreux désordres (145). En effet, l'évolution des connaissances concernant l'ultrastructure ainsi que les propriétés biologiques et fonctionnelles des cellules endothéliales vasculaires les a fait passer du statut de simple barrière inerte à celui d'organe fonctionnel complexe, dynamique, adaptable aux besoins spécifiques locaux et temporels. L'endothélium vasculaire assure non seulement une perméabilité sélective entre le courant circulatoire et les tissus, mais il se comporte également comme un tissu vivant réactif, en interaction permanente avec d'autres cellules et facteurs humoraux à la fois à la surface luminale et sous-luminale des vaisseaux sanguins, pouvant croître, se différencier et être activé. L'endothélium possède un grand nombre de fonctions spécifiques, modulables par son environnement, et par l'intermédiaire desquelles il participe activement à la régulation de tous les aspects de l'homéostasie vasculaire (32).

II.2.1- Rôle de barrière sélective

Le but ultime du système circulatoire est de permettre un échange permanent entre le sang et les tissus. En raison de sa localisation, l'endothélium assure le plus souvent le rôle de barrière régulant ces échanges. Dans les artères, cette fonction est essentielle pour le contrôle du passage de macromolécules plasmatiques dans la paroi artérielle, le maintien d'un micro-environnement normal et d'une croissance normale des CML sous-jacentes. Il existe trois voies d'accès possibles à l'espace sous endothélial: les jonctions intercellulaires, les vésicules plasmalemmales et/ou les canaux transendothéliaux, ainsi que la phase lipidique de la membrane plasmique de la cellule endothéliale (17).

II.2.1.1. Les jonctions intercellulaires

Les jonctions intercellulaires, lâches ou ouvertes, sont reconnues comme la voie de passage des macromolécules hydrosolubles à travers l'endothélium continu. Les propriétés de perméabilité des jonctions serrées dans les capillaires et les artères sont l'objet de controverse. Il est probable que les

jonctions serrées de l'endothélium artériel soient imperméables ou présentent une faible perméabilité aux macromolécules dans de nombreux territoires: toutefois, les jonctions sont des structures relativement labiles qui peuvent s'élargir sous l'influence de facteurs hémodynamiques comme de fortes pressions artérielles et l'action d'agents vasoactifs (17). En effet, les cellules endothéliales peuvent se contracter sous l'effet des catécholamines, histamine, sérotonine, angiotensine II, potassium: la contraction des cellules provoque alors un élargissement des espaces intercellulaires, induisant aussi une augmentation de la perméabilité endothéliale (145).

Outre les petites molécules, les ions et l'eau, les jonctions intercellulaires sont aussi le siège de passage des LDL. En effet, ce passage est possible grâce aux pores transitoires créés au niveau des jonctions intercellulaires lors de la multiplication, de la contraction ou de la rétraction des cellules endothéliales. Dans les conditions physiologiques normales, les cellules endothéliales ne changeant pas de forme spontanément et la plupart d'entre elles ayant un turn over peu élevé, cette voie de transport des LDL est limitée à des régions particulières de l'arbre vasculaire (dénommées "zones propices au développement des lésions") caractérisées par la présence de cellules endothéliales à demi-vie plus courte (pour des raisons encore mal connues) et correspondant d'un point de vue anatomique à des zones de bifurcation (83). Ce qui précède tend à prouver la participation des cellules endothéliales dans la régulation du transport des LDL. Cet aspect sera développé ultérieurement (32).

II.2.1.2- Transport au travers de la cellule endothéliale

a)- Les vésicules plasmalemmales

Les vésicules plasmalemmales et/ou les canaux transendothéliaux, quant à eux, représenteraient la voie de transport des macromolécules hydrosolubles à travers l'endothélium dans les conditions physiologiques. L'existence de nombreuses vésicules plasmalemmales est d'ailleurs une des caractéristiques structurales de l'endothélium continu. Ces vésicules ne sont pas de simples invaginations au hasard de la membrane plasmique, elles peuvent jouer un rôle dans le transport des macromolécules in vivo comme in vitro, notamment l'albumine, le fibrinogène, la transférine, l'insuline, mais surtout les LDL (17).

En raison de leur position anatomique stratégique entre le courant circulatoire et les tissus, les cellules endothéliales interagissent avec les différentes classes de lipoprotéines et participent activement à la régulation du flux de lipoprotéines entre l'espace vasculaire et l'espace interstitiel (96). En

effet, les différentes classes de lipoprotéines plasmatiques, à l'exception des chylomicrons en raison de leur grande taille, peuvent franchir la barrière de perméabilité sélective que constitue l'endothélium selon plusieurs mécanismes (107), dont un déjà énoncé précédemment (passage par les pores créés au niveau des jonctions intercellulaires). La diversité des voies de transport mises en jeu s'explique par la grande variété de taille, de charge, de forme et de caractéristiques de liaison des lipoprotéines. Les mécanismes nécessitent dès lors l'interaction des lipoprotéines avec les membranes endothéliales (32) (69).

Le transport endothélial (captation et internalisation) des LDL est réalisé selon deux modes d'importance inégale:

◆ un mécanisme transcellulaire majoritaire l'endocytose non spécifique (endocytose indépendante de récepteurs). Ce mécanisme n'étant pas saturable, il assure le transfert de la plupart des LDL et est principalement régulé par leur concentration plasmatique (69) (83) (153). Cependant, lorsque les cellules endothéliales sont au repos, elles tendent à le limiter

-- en synthétisant et en exprimant à leur membrane des molécules d'HSPG (heparan sulfate protéoglycanes) qui restreignent la perméabilité de l'endothélium aux macromolécules par effet d'exclusions stériques et électrostatiques,

-- en synthétisant des intégrines spécifiques leur permettant d'adhérer solidement aux protéines de la matrice sous-endothéliale,

-- en participant à l'élaboration d'une matrice extracellulaire peu perméable aux macromolécules.

◆ un mécanisme transcellulaire minoritaire, l'endocytose d'absorption (endocytose médiée par des récepteurs) (32). Le mécanisme dépend du récepteur aux LDL: il comprend plusieurs étapes:

-- liaison de haute affinité avec les récepteurs de surface,

-- formation de vésicules d'endocytose puis,

-- fusion des vésicules en endosomes et enfin,

-- transfert des LDL aux lysosomes.

Cette voie de transport fait intervenir des récepteur de haute affinité (récepteurs apo B/E), la rendant non seulement spécifique mais également saturable. Elle ne permet donc pas la capture de quantités importantes de LDL.

Il est nécessaire de distinguer les deux modes de transport endothélial: l'endocytose et la transcytose.

La majorité des LDL endocytées est dégradée dans des vésicules lysosomales afin d'assurer les propres besoins en cholestérol des cellules endothéliales elles-mêmes: ceci constitue l'endocytose. Après fixation des

lipoprotéines au récepteur des LDL, celles-ci vont être internalisées dans la cellule au sein des endosomes. Une modification de pH à l'intérieur de ceux-ci permet la rupture de la liaison lipoprotéine - récepteur. Le récepteur pourra être recyclé alors que la lipoprotéine sera dégradée par l'action d'enzymes lysosomiales. Les protéines des lipoprotéines seront dégradées en acides aminés. Les lipides seront libérés. En particulier, les esters de cholestérol sont alors hydrolysés par une hydrolase acide, libérant le cholestérol libre dont les actions sont multiples:

- rétrocontrôle négatif sur le nombre de récepteur des LDL par inhibition de la transcription du gène
- inhibition de la 3-hydroxyl, 3-méthylglutaryl-Coenzyme A réductase (HMG CoA) réductase de façon directe sur l'enzyme elle-même mais également par répression de la transcription génique
- activation de l'ACAT (acyl cholestérol acyl transférase) qui ré-estérifie le cholestérol essentiellement sous forme d'oléate de cholestérol, forme de stockage du cholestérol cellulaire, moins toxique pour la cellule que le cholestérol libre.

Une minorité des LDL endocytée à la surface des cellules endothéliales est libérée à leur surface basale et constitue la transcytose. Celle-ci peut se dérouler selon différents modèles:

-- l'idée la plus ancienne est celle d'un transport direct de vésicules qui se remplissent sur la face luminale de la cellule endothéliale, se déplacent librement dans le cytoplasme, puis déchargent leur contenu sur la face opposée (figure 15).

-- selon une autre conception, les molécules plasmatiques transitent d'une vésicule dans une autre par un mécanisme permanent de fusion et fission des vésicules. Après fusion, une partie du contenu vésiculaire passe dans la vésicule voisine, puis les deux vésicules se séparent, et ainsi de suite, la concentration moléculaire des vésicules diminuant graduellement d'une face vers l'autre (figure 16).

-- la troisième explication est celle de la formation d'un canal transendothélial. Les vésicules seraient organisées en grappes, formant des chapelets à partir des faces lumineuses et tissulaires de la cellule. Occasionnellement, la jonction entre ces deux grappes serait établie par la fusion d'une vésicule libre, créant ainsi une voie de passage transcellulaire (figure 17) (145).

Ces trois explications ne sont certainement pas exclusives l'une de l'autre.

Figure 15: Représentation du transport direct (145).

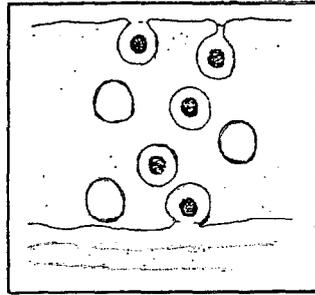


Figure 16: Représentation du transport vésiculaire par "fusion-fission" (145).

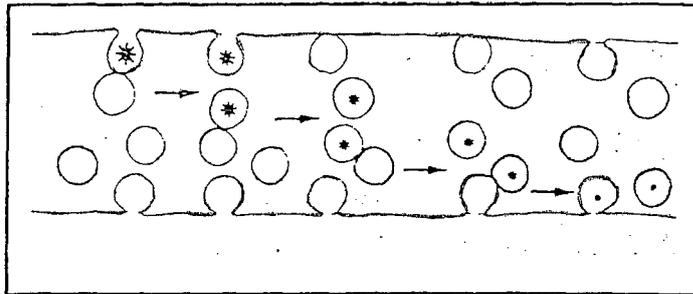
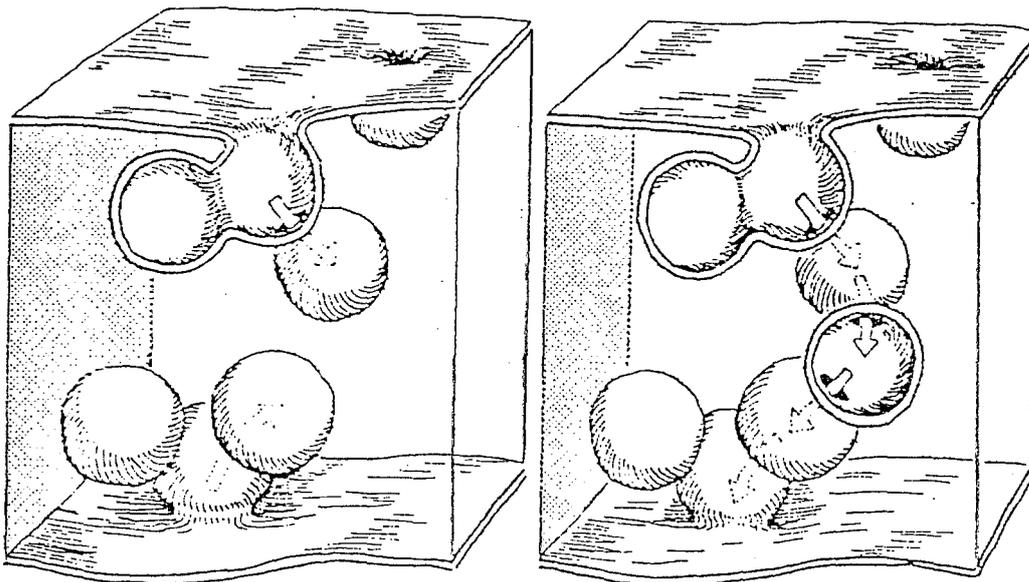


Figure 17: Représentation du canal transendothélial (145).



b)-Diffusion dans la membrane plasmique

Il existe une troisième voie d'accès possible à l'espace sous-endothéliale. En effet, une diffusion dans la phase lipidique de la membrane plasmique de la cellule endothéliale a été proposée comme mécanisme de transport des molécules lipidiques à travers l'endothélium continu. Selon ce modèle décrit au niveau de l'endothélium capillaire, les produits de la lipolyse tels que diglycérides, monoglycérides et acides gras libres, diffuseraient préférentiellement dans le feuillet externe de la membrane plasmique, le long de la surface cellulaire, pour atteindre le versant abluminal, où ils se lieraient aux composants de la matrice extracellulaire. C'est ainsi que la lipoprotéine lipase (LPL), enzyme hydrolysant les triglycérides des chylomicrons plasmatiques, se lie au manteau glycoprotéique de la face luminale de l'endothélium et permet aux cellules endothéliales de jouer un rôle actif dans le transport des lipides dans la paroi artérielle.

Par ailleurs, l'endothélium peut aussi influencer sa propre perméabilité par sécrétion locale ou dégradation de médiateurs vasoactifs. En effet, le revêtement endothélial des vaisseaux de gros calibre peut libérer des prostaglandines, dégrader la bradykinine, générer l'angiotensine II et synthétiser l'histamine, chacune de ces hormones ayant été impliquée dans le contrôle de la perméabilité vasculaire (17).

II.2.2- Rôle de régulation du tonus vasculaire

L'endothélium peut synthétiser et sécréter de nombreuses substances vasoactives qui diffusent vers le muscle lisse sous-jacent et provoquent sa contraction ou sa relaxation (145). La conception la plus simple du contrôle hormonal du tonus vasculaire serait que les facteurs vasoconstricteurs et vasodilatateurs circulants agissent directement sur les CML de la média, après avoir traversé ou contourné sans modification les cellules de l'endothélium et la partie fibroconjonctive de l'intima. On sait cependant que des processus biochimiques plus complexes interviennent dans la paroi vasculaire ou sur sa surface et que l'endothélium joue un rôle majeur dans la modulation hormonale de la vasomotricité (17).

Les cellules endothéliales contribuent à la régulation du tonus vasculaire en exerçant des effets à court et à long terme:

-- à court terme, elles contrôlent l'état de tension des vaisseaux en régulant la contraction des CML sous-jacentes par la production de substances

vasorelaxantes (prostaglandine PGI₂, facteur de relaxation de l'endothélium EDRF ou monoxyde d'azote NO) et vasocontracturantes {endothéline-1 (Et1), thromboxane A₂ (TXA₂)}

-- à long terme, elles influencent la structure de la paroi artérielle en produisant des facteurs qui stimulent (Et1, et à un moindre degré TXA₂) ou inhibent (PGI₂, NO) la croissance des CML vasculaires.

La régulation de la production de ces molécules vasoactives est complexe: d'une part, elles sont produites par l'endothélium en réponse à des stimuli physiologiques de type humoraux, chimiques, immunologiques ou mécaniques, et d'autre part, il existe des interactions entre ces différents médiateurs au niveau de l'endothélium et au niveau des CML, modulant leur production et leur action. Globalement, quand la cellule endothéliale est au repos et possède l'intégrité de ses fonctions, elle parvient à maintenir un équilibre dans la production de ces substances. Parmi ces molécules, celles dont la synthèse varie le plus en fonction de l'état d'activation des cellules endothéliales sont l'Et1, la PGI₂ et l'EDRF. Ces substances sont considérées comme des seconds messagers produits par l'endothélium. En outre, la cellule endothéliale possède à sa surface luminale deux enzymes proathérogènes lui permettant de participer au métabolisme de divers médiateurs vasoactifs: l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) qui transforme l'angiotensine I en angiotensine II (médiateur vasocontracturant et mitogène pour les CML) et inactive la bradykinine (vasorelaxant), ainsi que l'endopeptidase neutre ((NEP) qui hydrolyse la bradykinine, le peptide natriurétique auriculaire (ANP) et le brain natriurétique peptide (BNP) (fig. 18) (32).

II.2.2.1- Synthèse de seconds messagers

a)- L'endothéline 1

La famille des endothélines comprend trois peptides de 21 acides aminés dont la structure est proche de celle d'un venin de serpent, la safaratoxine. Ces trois peptides (Et1, Et2 et Et3) sont codés par trois gènes différents et dérivent de précurseurs clivés par une enzyme de conversion spécifique, le précurseur de l'Et1 étant nommé la "pré-endothéline" ou "big endothelin". Des trois formes d'endothéline connues, seules l'Et1 est produite par les cellules endothéliales (94).

L'endothéline 1 est le plus puissant vasoconstricteur endogène connu. Elle constitue un facteur régulateur local agissant sur le système vasculaire:

-- c'est en effet un peptide vasoconstricteur agissant directement sur les CML vasculaires en augmentant le calcium intracellulaire. Ceci s'effectue par l'intermédiaire de ses récepteurs de type A (localisés sur les CML, liant l'Et1 avec une affinité plus grande que l'Et3 et relayant les effets vasoconstricteurs de l'endothéline), par opposition aux récepteurs de type B, localisés sur les cellules endothéliales, liant l'Et1 avec la même affinité que l'Et3, et relayant les effets vasodilatateurs de l'endothéline. C'est pourquoi, l'Et1 exerce un effet vasodilatateur bref suivi d'un effet vasoconstricteur hypertenseur puissant et prolongé.

-- c'est un agent mitogène des CML vasculaires: elle induit une prolifération et une croissance des fibres musculaires lisses.

Son effet global dépend de ses interactions avec d'autres hormones vasoactives: l'Et1 limite ses propres effets en stimulant la production de PGI2 et de NO par les cellules endothéliales, en augmentant le taux plasmatique de peptide natriurétique et en inhibant le relargage de rénine. L'Et1 potentialise ses effets en stimulant l'ECA. Le rôle physiologique de l'Et1 reste hypothétique puisque, bien qu'elle s'oppose aux effets du NO, sa concentration plasmatique est faible (de l'ordre du pm/l) et rien ne prouve qu'il existe une production constante et physiologique d'Et1 à la différence du NO qui est produit de façon tonique par l'endothélium. Par ailleurs, la production d'Et1 est modulée par les forces hémodynamiques et par différents facteurs humoraux:

-- elle est diminuée par

- . l'héparine
- . l'ANP
- . le NO
- . la PGI2
- . les forces de cisaillement d'ordre physiologique

-- elle est augmentée, lorsque les niveaux de cisaillement sont plus faibles, par

- . l'hypoxie
- . la thrombine
- . l'insuline
- . le lipopolysaccharides
- . l'adrénaline
- . l'angiotensine II
- . la vasopressine
- . différents facteurs de croissance et cytokines
- . les LDL oxydées

Outre son effet constricteur sur les vaisseaux sanguins, l'Et1 possède aussi des effets non vasomoteurs:

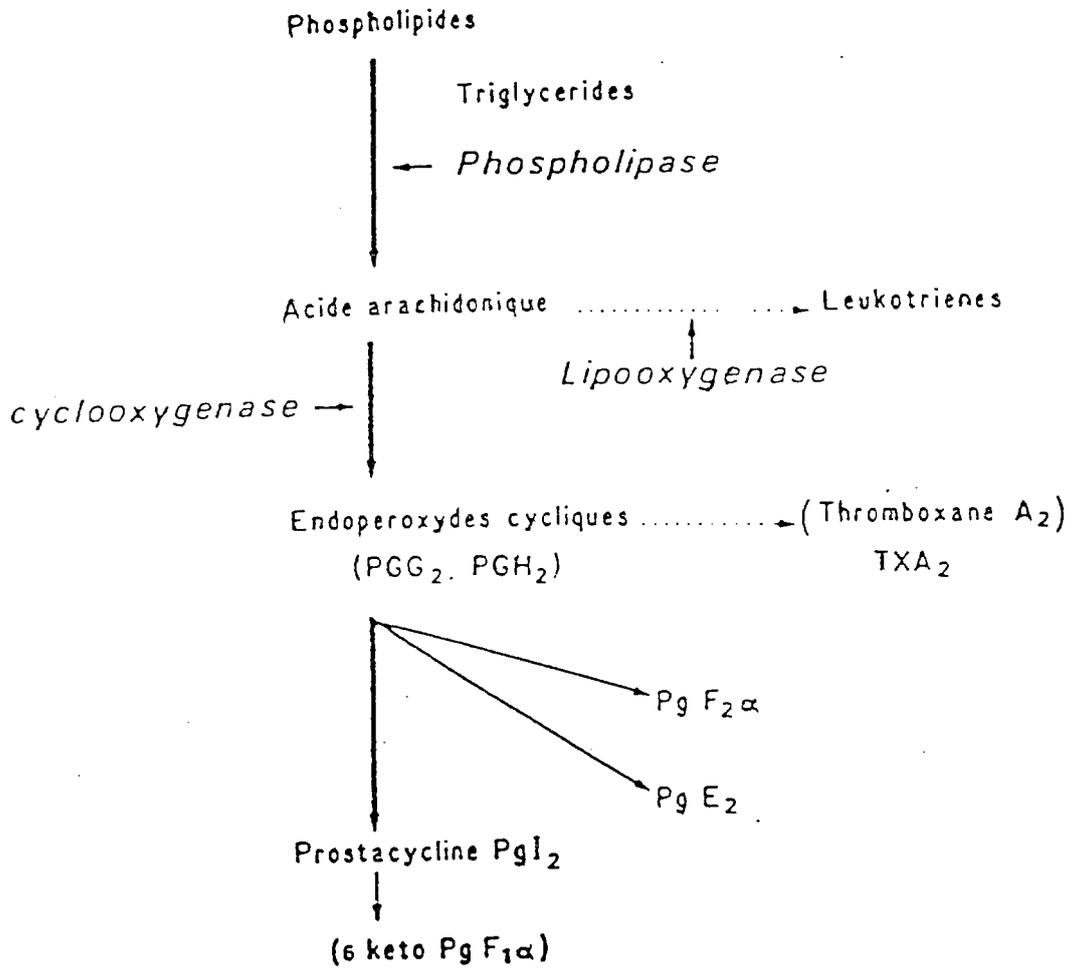
- elle inhibe la pompe Na^+/K^+ ATP dépendante dans le tubule rénal, empêchant la réabsorption de sodium,
- elle exerce des effets inotropes et chronotropes direct sur le tissu myocardique,
- elle stimule la libération d'ANP. Cette dernière substance, découverte en 1983, est aussi appelée facteur natriurétique auriculaire (FNA), et comme son nom l'indique, cette hormone est sécrétée par les cellules des oreillettes du coeur. Elle augmente la filtration glomérulaire, favorise la diurèse et la natriurie, supprime la sécrétion de l'ADH, de l'aldostérone et de la rénine, et enfin est efficace dans la réduction de la pression artérielle.
- elle module la libération des catécholamines par le système nerveux sympathique et la medullo-surrénale.
- elle possède des actions encore mal précisées sur le système nerveux central (32) (67) (145).

b)- La prostacycline

Les segments artériels et veineux isolés, ou les cellules endothéliales en culture, synthétisent certaines prostaglandines et de la prostacycline. Après stimulation, il a été démontré que les cellules endothéliales humaines de cordon ombilical libèrent essentiellement de la prostacycline, mais aussi des prostaglandines E2 et F2 α et probablement aussi de petites quantités de TXA2. Les cellules d'origine artérielle libèrent essentiellement de la prostacycline, les cellules d'origine veineuse de la prostacycline et de la PGF2: il peut exister des différences selon les territoires vasculaires entre la quantité et la nature des produits de la cyclooxygénase libérés, différences qui reflètent probablement des différences d'équipement enzymatique entre les segments vasculaires des artères et des veines.

Le schéma de biosynthèse de la prostacycline et des prostaglandines dans l'endothélium vasculaire est présenté sur la figure 19. La production cellulaire de PGI2 est finement régulée puisqu'elle nécessite l'activation séquentielle d'une phospholipase A2 calcium dépendante (libérant l'acide arachidonique à partir des phospholipides membranaire), une cyclooxygénase et d'une prostacycline synthétase en ce qui concerne la PGI2.

Figure 19: Métabolisme de l'acide arachidonique et voies de synthèse des prostaglandines dans l'endothélium vasculaire (17).



Il a été clairement défini que les cellules endothéliales libéraient des quantités importantes de prostacycline, de $\text{PGF}_2\alpha$ et de PGE_2 lorsqu'elles sont stimulées par divers agents vasoactifs. C'est le cas de la bradykinine et de l'histamine mais aussi de la thrombine. L'acide arachidonique, substrat de la cyclooxygénase, stimule également *in vitro* la libération de PG par l'endothélium. Cette notion de stimulation de la formation de PG par les agents vasoactifs nécessite une approche plus détaillée. Les mécanismes responsables de la libération de prostacycline sous l'effet de la bradykinine et de l'histamine ont été particulièrement étudiés sur les cellules endothéliales en culture. Comme l'acide arachidonique, était capable de stimuler directement la synthèse de PG dans l'endothélium, il était en fait hautement probable que la bradykinine et l'histamine agissaient en amont pour libérer de l'acide arachidonique à partir des lipides cellulaires. On sait en effet que la libération d'acide arachidonique est l'étape limitante de la biosynthèse des PG. On sait également que les PG ne sont pas stockées mais libérées par la cellule dès leur synthèse. En fait, la bradykinine et l'histamine stimulent une phospholipase endothéliale et leur action est abolie par un inhibiteur de la phospholipase A2, la mépacrine. Sous l'effet de ces composés, la phospholipase A2 hydrolyse les lipides cellulaires et libère de l'acide arachidonique disponible pour la synthèse de prostacycline et PG.

Les conséquences physiologiques de l'activation de la phospholipase et de la libération de PG par l'endothélium vasculaire sous l'effet de ces agents vasoactifs peuvent être analysées en faisant les remarques suivantes:

-- Les agents qui stimulent la production de PG par l'endothélium sont essentiellement des agents vasodilatateurs comme la bradykinine et l'histamine. Parmi les agents vasoconstricteurs testés, aucun n'est vraiment capable de stimuler la libération de prostacycline par l'endothélium. Il semblerait donc que seules l'histamine et la bradykinine (et l'acide arachidonique) soient capables d'activer la voie métabolique de la cyclooxygénase dans l'endothélium. Il faut y ajouter la thrombine dont l'effet sur le tonus vasculaire *in vivo* est cependant peu clair.

-- L'effet physiologique de la bradykinine et de l'histamine est de provoquer une vasodilatation artériolaire et d'augmenter la perméabilité capillaire en agissant au niveau veineux. Ces effets sont en partie ceux des PG qu'elles libèrent et qui participent probablement à leur action sur le tonus vasculaire. Cependant, la vasodilatation de la bradykinine n'est pas toujours bloquée par les inhibiteurs de la cyclooxygénase. Cela indique qu'il existe d'autres mécanismes possibles pour l'effet vasodilatateur de ces composés, en dehors de la simple libération de prostacyclines vasoactives.

-- Enfin, la bradykinine et l'histamine ne sont probablement pas des agents présents en permanence dans la circulation mais n'y sont libérés que de façon aiguë lors de la réaction inflammatoire, de la fibrinolyse, de l'allergie. Elles ne

peuvent donc pas être responsable d'une libération permanente de prostacycline et de PG dans la circulation.

En fait la formation et la libération des produits de la cyclooxygénase endothéliale ne semblent responsable que d'une partie seulement des réactions vasomotrices dépendant de l'endothélium vasculaire (17).

La prostacycline (PGI₂), dérivé oxydé de l'acide arachidonique, agit comme une hormone locale. Elle exerce tous ses effets en induisant une augmentation du taux d'AMPc intracellulaire:

- elle interagit sur le tonus vasculaire en tant que substance vasorelaxante, inhibitrice de la croissance des CML et de la production d'Et1 par les cellules endothéliales,
- elle possède des propriétés antithrombotiques,
- elle agit également de façon importante sur le métabolisme du cholestérol et cette action aboutit à une diminution de son accumulation dans les CML et dans les macrophages. Elle régule l'apport de cholestérol aux cellules en diminuant l'activité du récepteur aux LDL, elle favorise l'hydrolyse du cholestérol estérifié en activant les hydrolases acide et neutre, et elle stimule indirectement l'efflux de cholestérol cellulaire par les HDL,
- elle inhibe les fonctions des polynucléaires.

Dans les cellules endothéliales,

- sa production est diminuée lors du vieillissement et sous l'influence des radicaux libres oxygénés (RLO);
- elle est augmentée par les forces de cisaillement, la thrombine, la bradykinine, la trypsine, l'histamine, différents facteurs de croissance et cytokines (Il1, TGFβ, TNFα), certains eicosanoïdes (PGH₂, leucotriène A₄), l'ADP et l'ATP, l'Et1, les polynucléaires activés, les HDL et les LDL dans certaines conditions. En ce qui concerne l'influence des lipoprotéines (en particulier les LDL) sur la formation de PGI₂ par les cellules endothéliales, le mode d'action est différent selon qu'il s'agit de LDL natives ou de LDL oxydés mais ceci sera développé ultérieurement dans le cadre de la physiopathologie de l'athérosclérose (32).

c)- Facteur relaxant dérivé de l'endothélium

Découvert par Furchgott et Zowadski en 1980 et caractérisé en 1987 comme du monoxyde d'azote (NO), l'EDRF ou EDNO (Endothélium Derived NO) est une substance chimique possédant de nombreux rôles biologiques. Il est par conséquent l'objet de nombreuses études.

L'EDRF est synthétisé par l'action catalytique oxydative d'enzymes les nitric oxyde synthétases (NOS), sur la L-arginine, pour former du NO et de la L-citrulline. Aujourd'hui, trois isoformes de l'enzyme ont été identifiées. Deux des isoformes, l'une située dans les neurones (NOS 1) et l'autre située dans les cellules endothéliales (NOS 3) ont la propriété d'être sensibles à la concentration intracellulaire du calcium, alors que la troisième isoforme se situe dans les macrophages et les CML (65) (et son expression est induite par les cytokines. Les cellules endothéliales expriment une isoforme constitutive de NO synthétase (NOSc), stimulée par l'augmentation de calcium intracellulaire et dont l'action est immédiate, par opposition à la NO synthase inductible (NOSi) des CML et macrophages qui est indépendante du calcium intracellulaire et dont l'action ne se manifeste qu'après un délai de plusieurs heures (134) (145).

Le NO une fois synthétisé diffuse vers les CML et agit sur le tonus vasculaire en augmentant le taux intracellulaire de guanosine monophosphate cyclique (GMPc): en effet, il active la guanylate cyclase présente dans la CML qui transforme le guanosine tri-phosphate (GTP) en guanosine monophosphate cyclique (GMPc). Celui-ci initie une chaîne de réactions biochimiques qui aboutit à une vasodilatation. Cette voie est une voie majeure par laquelle se produisent les actions de très nombreux facteurs neuro humoraux, circulants ou libérés localement. Il est à noter que certains d'entre eux (l'acétylcholine, la sérotonine, la bradykinine, l'histamine, l'ATP, l'Et et la noradrénaline) ont des effets vasoconstricteurs directs sur le muscle lisse et des effets relaxants indirects par libération de NO par la cellule endothéliale (145).

Outre son effet vasodilatateur tonique, en tant que principal médiateur endothélial de l'action vasodilatatrice de l'acétylcholine, le NO possède d'autres propriétés:

- il augmente la prolifération des monocytes vasculaires,
- il inhibe la croissance des CML vasculaires,
- il antagonise les effets de l'angiotensine II,
- il diminue la production d'Et1 par les cellules endothéliales,
- il inhibe la sécrétion de facteurs plaquettaires,
- il inhibe les phénomènes inflammatoires en bloquant l'adhésion des leucocytes à la surface endothéliale et en inhibant la MCSF (monocyte colony stimulating factor) (116) (93).

Ces différentes propriétés, associées à son pouvoir antiagrégant plaquettaire, semble en faire un facteur pleinement antiathérogène, mais la réalité est plus complexe et il existe un véritable paradoxe du NO. Selon certains auteurs, ce composé posséderait des propriétés prooxydantes, selon d'autres, il inhiberait l'oxydation des LDL par les cellules (70). Cela étant, un relargage basal et

continu de NO par la cellule endothéliale maintient les vaisseaux dans un état dilaté.

La production de NO par les cellules endothéliales est augmentée par les agonistes de la NOSc (acétylcholine, bradykinine, sérotonine, ADP, ATP, thrombine et Et1) ainsi que par les forces de cisaillement. En effet, le stimulus physiologique probablement le plus important de la libération de NO est lié au frottement du sang sur l'endothélium qui varie avec le débit local et les conditions d'écoulement (108). En raison de l'hétérogénéité des modèles d'études utilisés (espèce animale, source vasculaire de l'endothélium, techniques d'isolement des NOS et concentration en cofacteurs), les notions concernant l'influence des cytokines inflammatoires sur la production de NO sont parfois contradictoires. Il semblerait que l'interleukine 1 (Il1), l'interféron γ (IFN γ) et le tumor necrosis factor α (TNF α) bien que diminuant l'expression de la NOSc, augmentent globalement la production de NO par les cellules endothéliales en induisant la NOSi ou en augmentant le taux cellulaire de tétrahydrobioptérine (cofacteur limitant de la NOS) (127).

La production de NO par les cellules endothéliales est diminuée lors du vieillissement, par l'hypoxie, le NO lui-même, les inhibiteurs de la NOS (135), l'hypercholestérolémie (106) et les LDL. En ce qui concerne les LDL, tous les auteurs sont en accord sur le fait que les LDL inhibent la vasodilatation des artères dépendant de l'endothélium, mais le mécanisme d'action est controversé. Ceci sera développé ultérieurement, lors de la physiopathologie de l'athérosclérose (32).

II.2.2.2- Métabolisme des peptides vasoactifs

L'endothélium possède l'équipement enzymatique nécessaire à l'activation de l'angiotensine I en angiotensine II (vasoconstriction) et à l'inactivation de la bradykinine (vasodilatatrice) (26).

a)- L'angiotensine I

L'angiotensine I, produite dans la circulation par l'hydrolyse de l'angiotensinogène par la rénine, est ensuite convertie en angiotensine II par l'enzyme de conversion présente dans le plasma et sur la surface de l'endothélium vasculaire. Cette étape de conversion de l'angiotensine I est en général considérée comme non limitante dans la production d'angiotensine II. Cette-ci gagne ensuite ses récepteurs spécifiques sur les CML vasculaires contractiles en diffusant probablement entre les cellules endothéliales des

artérioles. C'est un vasoconstricteur extrêmement puissant dans la circulation systémique. Il agit selon deux modes:

- directement sur le tonus contractile des CML,
- indirectement par facilitation de la transmission noradrénergique et inhibition du recaptage neuronal des catécholamines.

b)- La rénine

La rénine est une substance synthétisée par la paroi vasculaire. En effet, ce sont les cellules épithélioïdes de l'artériole afférente du glomérule rénal qui synthétisent et sécrètent la rénine. Ces cellules étant des CML vasculaires à différenciation endocrine, la sécrétion de rénine apparaît donc comme une fonction endocrine d'une partie spécialisée de l'arbre artériel.

c)- L'enzyme de conversion

Quant à l'enzyme de conversion, appelée aussi kinase II, elle a été découverte dans le plasma de cheval par Skeggs. Elle a été depuis particulièrement étudiée afin d'évaluer son rôle exact et son mode de fonctionnement.

Tout d'abord, une approche immunohistochimique a permis de préciser la localisation exacte de l'enzyme de conversion dans la paroi vasculaire: en effet, il a été démontré que cette enzyme n'était pas limitée uniquement à l'endothélium des capillaires pulmonaires mais qu'on la retrouvait aussi au niveau de l'aorte et des gros vaisseaux. Etant donné l'importance de la surface endothéliale artério-capillaire par rapport à celle des gros troncs, la majeure partie de la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II se fait in vivo dans le territoire artério-capillaire, et plus particulièrement dans les circulations pulmonaires mésentériques et rénales. En effet, l'importance de la circulation pulmonaire dans le métabolisme de l'angiotensine I et de la bradykinine s'explique seulement par l'étendue du lit capillaire et le fait qu'elle soit traversée par la totalité du sang circulant. D'autre part, il a été démontré que l'enzyme de conversion est une ectoenzyme (glycoprotéine apparemment constituée d'une seule chaîne peptidique) de la membrane de la cellule endothéliale. L'enzyme est retrouvée dans deux situations différentes au sein de la cellule: sur la membrane luminale (et non sur la membrane basolatérale) de la cellule et sur la membrane des vésicules endocytosomiales. Pour la compréhension des mécanismes de fonctionnement de l'enzyme de conversion, des résultats ont montré que le site actif de l'enzyme est situé plutôt du côté N-terminal de la molécule et que la partie C-terminale participe à l'ancrage de la

molécule dans la membrane. De ce fait, le site actif ferait protusion dans la lumière vasculaire.

-- La rénine hydrolyse une liaison LEU-VAL de l'angiotensinogène libérant ainsi l'angiotensine I, décapeptide dépourvu d'action vasculaire connue à concentration physiologique. L'enzyme de conversion, qui est une dipeptidylcarboxypeptidase, coupe le dipeptide histidyl-leucine de l'extrémité C-terminale de l'angiotensine I libérant ainsi l'angiotensine II. Cette dernière n'est alors plus sensible à l'enzyme de conversion car l'enzyme ne coupe pas en amont d'une proline.

-- Quant à la bradykinine et son analogue supérieur la lysylbradykinine, ils sont inactivés par clivages successifs des dipeptides phénylalaninyl-arginine et séryl-proline.

Les mécanismes moléculaires de l'interaction de l'enzyme de conversion avec l'angiotensine I et la bradykinine sont importants à connaître pour la mise au point d'inhibiteurs spécifiques. L'enzyme de conversion est une métalloprotéine à zinc. Le zinc se lie à un site anionique du centre actif de l'enzyme et est indispensable à l'activité enzymatique. Il constitue l'un des sites de fixation des substrats et des inhibiteurs peptidiques ou non peptidiques. Les agents chélateurs des métaux divalents, comme l'EDTA, inhibent l'enzyme en complexant l'atome de zinc et en empêchant la fixation des molécules de substrats. Par ailleurs, l'effet du chlore sur l'activité enzymatique est intéressante à considérer pour comprendre le mécanisme de l'hydrolyse et peut également avoir des conséquences importantes sur le fonctionnement in vivo de l'enzyme. Le chlore augmente en effet l'affinité et la vitesse d'hydrolyse pour certains substrats. Ainsi, la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II dépend de la présence de chlore et l'hydrolyse de l'angiotensine I est considérablement réduite dans un milieu sans chlore. Par contre celle de la bradykinine n'est que modérément influencée par le chlore et la vitesse d'hydrolyse n'est réduite que de moitié environ en l'absence de chlore. Outre ce rôle de fixation d'inhibiteurs, le chlore agit également comme un effecteur allostérique de l'enzyme: il se fixe vraisemblablement sur une lysine proche du site actif et modifie la configuration de la molécule d'enzyme.

Mais l'enzyme de conversion est également une protéine circulante. Elle a des propriétés enzymatiques et immunologiques identiques à celle de l'enzyme membranaire mais diffère légèrement de celle-ci dans sa structure: elle ne possède probablement pas la pièce hydrophobe nécessaire à l'ancrage membranaire. Il existe plusieurs arguments qui suggèrent de façon indirecte que l'enzyme de conversion plasmatique est sécrétée par les cellules endothéliales vasculaires. Par exemple, on peut constater un effondrement du taux plasmatique de l'enzyme au cours des grandes destructions vasculaires pulmonaires.

Les facteurs responsables in vivo de la synthèse de l'enzyme de conversion par l'endothélium ne sont encore pas clairement définis. La seule influence endocrinienne connue sur la synthèse et la libération de l'enzyme de conversion vasculaire responsable d'altérations observables in vivo est celle des hormones thyroïdiennes. L'hyperthyroïdie s'accompagne d'une élévation et l'hypothyroïdie d'une réduction du taux d'enzyme circulante (17).

I.2.3- Rôle de régulation du système hémostatique

Les cellules endothéliales constituent l'un des éléments essentiels de la régulation du système hémostatique (125) puisqu'elles peuvent développer des propriétés anti et/ou prothrombogènes. Cette activité des cellules endothéliales se situe au niveau des trois stades de l'hémostase et de la thrombose: hémostase primaire, coagulation plasmatique et fibrinolyse, et s'exerce par l'intermédiaire de molécules de surface et de différents produits de sécrétion ayant:

- des effets agonistes ou antagonistes en relation avec l'agrégation plaquettaire,
- des propriétés pro ou anticoagulante en relation avec les facteurs solubles de la coagulation,
- des capacités à participer à la fibrinolyse ou à l'inhiber.

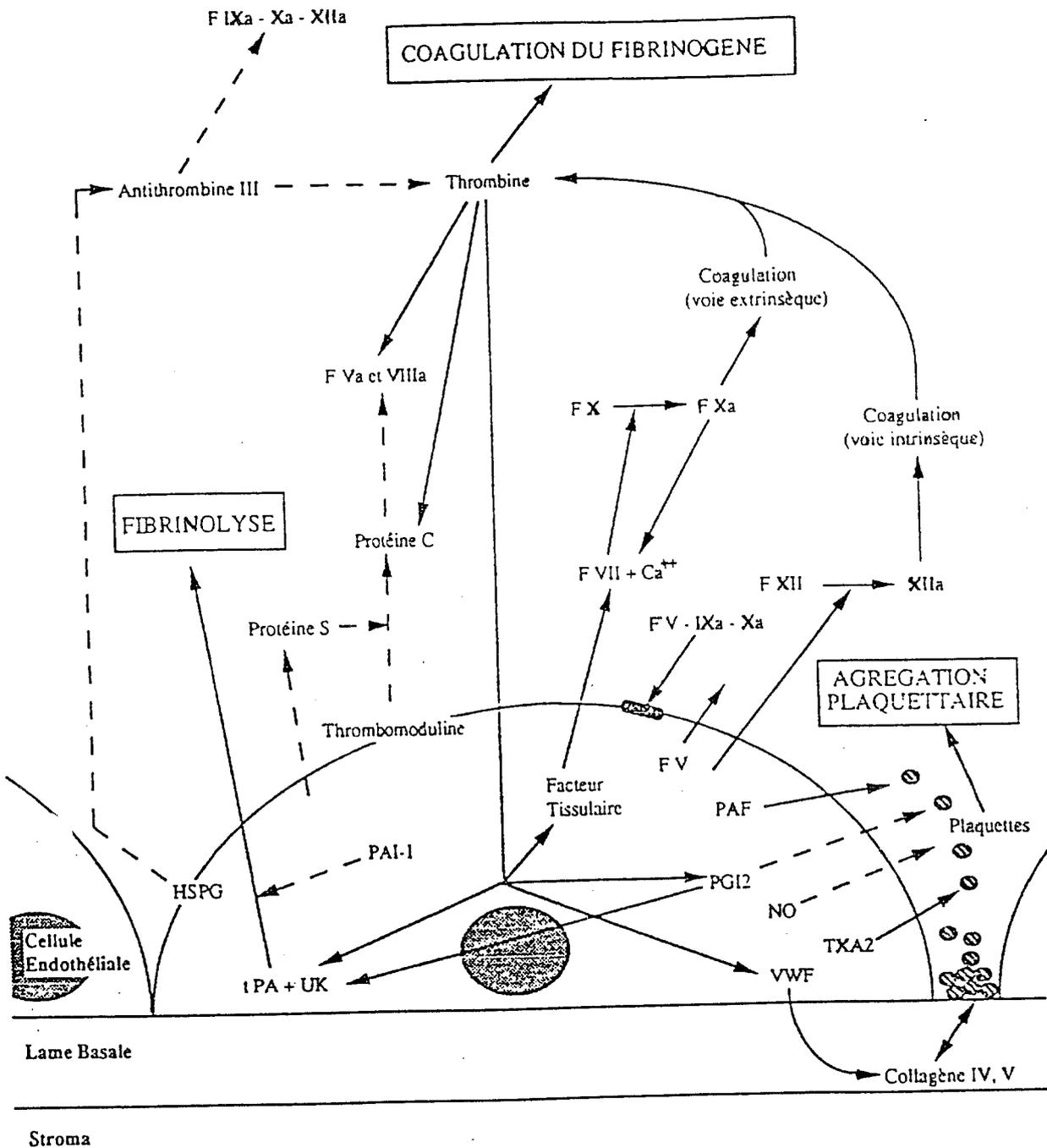
La figure 20 illustre les propriétés et activités de la cellule endothéliale (32).

II.2.3.1- Propriétés antithrombotiques

Située à l'interface entre le sang et la paroi vasculaire, la couche endothéliale assure un rôle anticoagulant prédominant (145). En effet, l'endothélium vasculaire est une surface thromborésistante et hémocompatible. Plusieurs propriétés paraissent essentielles au maintien de cette fonction vitale: tout d'abord les caractéristiques physico-chimiques de la surface des cellules en font une couche "isolante" entre le sang circulant et le tissu conjonctif sous endothélial hautement thrombogène, puis, les métabolites issus de la cellule endothéliale agissent sur les fonctions plaquettaires et le collagène. L'origine et la cause de la thromborésistance des cellules endothéliales sont considérées comme dépendant de trois groupes de facteurs liés:

- à la nature de leur surface,
- à des activités de synthèse,
- à leur capacité de dégrader, de transformer ou d'inactiver certaines substances connues pour leur propriétés thrombogènes (17).

Figure 20: Cellule endothéliale et système hémostatique (32).



L'endothélium s'oppose à l'activation et à l'agrégation des plaquettes par:

-- sa membrane recouverte de protéoglycanes de type heparan sulfate (HSPG) qui empêchent l'adhésion des plaquettes au repos à l'endothélium intact. En effet, la surface de la cellule endothéliale est riche en protéoglycanes contenant des glycosaminoglycanes sulfatés (HSPG), en glycoprotéines et en glycolipides qui entrent dans la composition du glycocalix cellulaire. Il est très probable que ces constituants représentent un des facteurs clef de la thromborésistance, du fait des charges électronégatives qu'ils concentrent à la surface des cellules endothéliales. Grâce à ces charges, l'endothélium prévient le dépôt de plaquettes sur la surface endoluminale.

-- la sécrétion des PGI₂, qui inhibe l'adhésion des plaquettes stimulées à l'endothélium en les désactivant (par augmentation de leur contenu en AMPc). En effet, la PGI₂ est douée de propriétés vasodilatatrice, comme le démontrait le chapitre précédent, mais aussi de propriétés antiagrégantes pour les plaquettes. Cet effet est corrélé à l'élévation du taux d'AMPc dans la plaquette, probablement sous l'effet d'une stimulation de l'adénylate cyclase.

-- la sécrétion d'oxyde nitrique (NO) qui agit en synergie avec la PGI₂. Le NO inhibe l'adhésion, l'activation et l'agrégation des plaquettes et confère aussi à la surface endothéliale une propriété antithrombotique.

-- son activité ADPase, qui limite la taille des agrégats plaquettaires à la surface de l'endothélium en limitant l'amplification du processus d'agrégation par l'ADP. Ceci correspond donc à une dégradation de substance proagrégante. En effet, la cellule endothéliale est capable de dégrader, de capter, de transformer et d'inactiver certaines substances qui, soit par leur action vasomotrice, soit par effet direct sur les plaquettes, participent directement au déclenchement des thromboses, surtout au niveau des artères. L'ADP est libérée à partir des plaquettes activées ou des globules rouges lésés et est convertie en AMP sous l'effet d'une adénosine diphosphatase associée à la membrane des cellules endothéliales.

L'endothélium s'oppose à la coagulation par:

-- l'expression de la thrombomoduline à sa surface, qui est un récepteur pour la thrombine. Le complexe thrombine-thrombomoduline favorise l'activation de la protéine C (inhibiteur de la coagulation synthétisé par le foie) qui inactive les facteurs Va et VIIIa de la coagulation par protéolyse. En effet, une molécule de thrombine se lie, avec une très forte affinité, à une molécule de thrombomoduline pour activer la protéine C en présence de calcium. La thrombomoduline change les propriétés de la thrombine en lui faisant perdre sa fonction procoagulante et en lui conférant un effet anticoagulant par l'intermédiaire de la protéine C. Ainsi, la thrombine initie un système régulateur par un mécanisme de rétroaction négative, par lequel elle limite sa

propre génération; mais l'importance de ce système est limitée par la relativement faible densité de la thrombomoduline à la surface de l'endothélium,

-- la synthèse de la protéine S, qui permet l'activation optimale de la protéine C, la protéine S étant reconnue comme cofacteur de la protéine C,

-- la présence d'HSPG à sa surface, qui accélèrent l'inactivation de la thrombine par l'antithrombine III en interagissant avec cette dernière. La synthèse de l'antithrombine III est avant tout hépatique mais la production par les cellules endothéliales a été démontrée,

-- l'endocytose médiée par récepteur et la dégradation du facteur Xa de la coagulation.

L'endothélium participe à la fibrinolyse en:

-- libérant des activateurs du plasminogène de type urokinase et tissulaire, permettant la transformation du plasminogène en plasmine qui assure la dégradation du thrombus par attaque enzymatique du réseau de fibrine. Le plus important est l'activateur tissulaire du plasminogène (tPA). Le tPA est synthétisé et libéré en permanence par les cellules endothéliales, sa libération étant activée par certains stimuli dont les plus notables sont des produits de l'activation plaquettaire et de la coagulation. Le tPA est une protéase qui catalyse la conversion du plasminogène en plasmine activé en présence de fibrine où il se fixe sur un site de liaison spécifique; son action ne se manifeste donc que lorsque le caillot de fibrine s'est formé.

-- sécrétant de la PGI₂, qui amplifie l'activité fibrinolytique de l'activateur tissulaire du plasminogène (32).

La thromborésistance de l'endothélium fait appel à des propriétés et à des activités extrêmement variées des cellules endothéliales. Elles s'opposent à l'activation des fonctions plaquettaires et sont particulièrement importantes au niveau des artères dans lesquelles les conditions hémorhéologiques facilitent l'établissement des contacts entre les plaquettes et la paroi. Celles qui empêchent ou freinent la coagulation et induisent la fibrinolyse sont surtout importantes dans les veines où des conditions de stase facilitent l'activation des enzymes de la coagulation. Il est intéressant de constater que la thromborésistance n'est pas due qu'à des facteurs passifs liés à la nature de la surface, mais également à des facteurs actifs liés à la vie même des cellules constituant l'endothélium. De plus, il existe une polarité à la fois dans le revêtement de la surface cellulaire et dans la sécrétion des différentes molécules vers la lumière du vaisseau et la circulation sanguine; ceci est précisément dû à la situation des cellules endothéliales à l'interface entre les tissus et le sang.

II.2.3.2- Propriétés prothrombotiques

L'endothélium peut participer à l'activation et à l'agrégation des plaquettes en:

- retirant l'adénosine circulante, agent vasodilatateur et antiagrégant plaquettaire.
- sécrétant le VWF dont l'interaction avec une glycoprotéine de la membrane plaquettaire permet l'adhésion des plaquettes à l'endothélium. Il est aussi un élément majeur de la cascade de la coagulation et inhibe l'activateur du plasminogène,
- sécrétant du TXA2 qui favorise l'agrégation plaquettaire en diminuant le taux d'AMPc des cellules,
- sécrétant le facteur d'activation des plaquettes (PAF).

L'endothélium peut favoriser l'activation de la coagulation en:

- synthétisant et en relargant le facteur V de la coagulation,
- liant à sa surface de nombreux autres facteurs plasmatiques (facteurs V, IX, X), ce qui favorise leur activation,
- activant par voie enzymatique le facteur XII, qui est l'agent déclenchant de la voie intrinsèque de la coagulation,
- produisant et libérant le facteur tissulaire, qui constitue l'agent déclenchant de la voie extrinsèque de la coagulation. Il est exprimé dans de nombreuses situations pathologiques.

Enfin, l'endothélium peut inhiber la fibrinolyse en synthétisant l'inhibiteur-1 de l'activateur de plasminogène (PAI-1) (32).

II.2.3.3- Homéostasie du système plaquette-cellule endothéliale

Dans les conditions physiologiques normales, c'est à dire lorsque les cellules endothéliales sont au repos, elles expriment de façon prédominante des propriétés antithrombogéniques en maintenant, notamment le rapport PGI2/TXA2 de telle sorte que l'endothélium se soit pas proagrégant (à la différence du sous-endothélium qui est thrombogène). En effet, cette balance entre la prostacycline, anti-agrégante et vasodilatatrice, et la thromboxane libérée des plaquettes, proagrégante et vasoconstrictrice explique l'homéostasie du système plaquette-cellule endothéliale; suivant que l'une ou l'autre est augmentée, abaissée ou supprimée, les altérations du système mènent soit vers la pathologie hémorragique, soit vers la thrombose. En particulier dans l'athérosclérose, une diminution de la prostacycline a été observée (32).

II.2.4- Rôle dans les réponses immunitaires et inflammatoires

Les cellules endothéliales, étant en permanence exposées aux signaux environnementaux, sont susceptibles d'être stimulées par différents facteurs humoraux. Par exemple, elles sont à la fois cibles et sources de cytokines servant de signaux de communication avec les leucocytes comme avec différents tissus et organes (58) (99).

L'III et le TNF α orientent les cellules endothéliales dans un sens prothrombotique et pro-inflammatoire (68).

L'IFN γ permet aux cellules endothéliales d'agir comme des cellules accessoires, sans augmenter leur prolifération ni leur conférer de propriétés prothrombotiques ou pro-inflammatoires, notamment en augmentant l'expression des molécules de classe I du CMH et en induisant celle des molécules de classe II.

Les CSFs et les facteurs de croissance des fibroblastes (FGF) α et β activent globalement les cellules endothéliales, notamment en augmentant la synthèse d'eicosanoïdes, en induisant leur prolifération et leur migration in vitro et en possédant des propriétés angiogènes in vivo.

Le TGF β exerce des actions plus ambiguës sur les cellules endothéliales; il régule négativement certaines de leurs propriétés pro-inflammatoires (action chimiotactique entre autre), induit ou inhibe la production de PDGF, augmente ou diminue la croissance des cellules endothéliales.

L'II 4 agit comme modulateur de toutes les fonctions endothéliales (32).

Ceci les amène à modifier l'expression de leurs gènes et de leurs fonctions, et à participer activement aux réponses immunitaires et inflammatoires par l'intermédiaire de différents programmes fonctionnels (62):

- en modifiant l'expression de leurs antigènes de surface,
- en synthétisant et en sécrétant des facteurs de croissance et des cytokines,
- en exprimant des molécules d'adhésion à leur surface.

II.2.4.1- Caractères antigéniques de surface

Comme toutes les cellules, les cellules endothéliales expriment de façon constitutive les antigènes du système ABO. Elles possèdent également les antigènes du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) dont l'expression est inductible par différentes cytokines. L'expression des molécules de classe I est inductible par l'IFN α , l'IFN β et le TNF α alors que l'expression des molécules de classe II est induite par l'IFN γ (9). Par conséquent, lorsque les cellules endothéliales sont activées par les lymphocytes, elles acquièrent la

capacité à présenter l'antigène et participent activement à l'immunité à médiation cellulaire.

II.2.4.2- Production de cytokines et facteurs de croissance

Les cellules endothéliales peuvent être amenées à produire:

- des cytokines chimiotactiques:
 - . l'Il8 et un produit de l'oncogène $gro\ \alpha$ induisent le recrutement et l'activation de tous les leucocytes.
 - . MCP-1 favorise le recrutement et l'activation spécifique des monocytes
- des facteurs de croissance hématopoïétiques: les CSFs entraînent le recrutement et l'activation des leucocytes, jouent un rôle dans la régulation de l'hématopoïèse et sont angiogènes.
- des interleukines pléiotropiques: l'Il6 et l'Il1 régulent l'hématopoïèse, induisent les protéines précoces de l'inflammation, la prolifération des CML vasculaires, la prolifération des lymphocytes.
- des facteurs de croissance:
 - . le PDGF est un puissant athérogène puisqu'il induit à la fois la prolifération et la migration des CML depuis la média vers l'intima, ainsi qu'une augmentation de la liaison et de la capture des LDL par ces cellules aboutissant à leur hyperplasie.
 - . le TGF β altère leur état de différenciation en modifiant l'expression de certains de leurs gènes.
 - . l'IGF 1 (insulin growth factor 1) qui favorise la prolifération de CML vasculaires (32).

II.4.2.3- Expression des molécules d'adhésion des leucocytes

L'adhésion des leucocytes aux cellules endothéliales est une étape importante de la réponse inflammatoire puisqu'elle fait partie du processus de recrutement des leucocytes au niveau des lésions. C'est pourquoi cette notion sera développée dans le chapitre sur la physiopathologie de l'athérosclérose (32).

II.2.5- Rôle dans la synthèse de la matrice extracellulaire

Les cellules endothéliales synthétisent et sécrètent des composants de leur lame basale et du stroma environnant (protéines de la matrice extracellulaire et protéoglycanes), ainsi que des collagénases et d'autres protéases (17).

Pour le stroma, elles produisent des fibres de collagènes de type I et III qui ont un rôle structural important, notamment en conférant une résistance mécanique à la paroi artérielle, et participent au processus de cicatrisation.

Pour leur lame basale, elles produisent des fibres de collagènes de type IV et V, du VWF et de la laminine. Ces constituants sont impliqués dans l'adhésion des plaquettes au sous-endothélium.

Pour le stroma et leur lame basale, elles produisent de la thrombospondine, de la fibronectine et de l'élastine. Ces trois protéines participent à l'adhésion, à l'étalement et à la locomotion des cellules.

Pour le stroma, leur lame basale et leur surface cellulaire, elles produisent des protéoglycanes: certains ont une localisation péricellulaire (HSPG), d'autres sont interstitiels et localisés dans l'intima (chondroïnes sulfate protéoglycane (CSPG)), ou dans l'intima et la média (dermatan sulfate (DSPG)).

Tous sont caractérisés par leur charge négative, induisant des interactions spécifiques avec les séquences basiques de différentes protéines de la matrice extracellulaire, de certaines cytokines, de divers facteurs de croissance et eicosanoïdes et d'autres macromolécules comme par exemple les LDL. En raison de ces multiples interactions, les protéoglycanes exercent de nombreuses propriétés physiologiques. Les protéoglycanes de la membrane basale ont un rôle dans l'adhésion et la migration des cellules, puisque ce sont eux, notamment, qui permettent l'ancrage des cellules aux protéines de la matrice extracellulaire comme le collagène, la laminine, ou la fibronectine. Les protéoglycanes de type HSPG, présents à la surface des cellules endothéliales, jouent un rôle dans la coagulation en liant et modulant l'activité de différents facteurs plasmatiques de la coagulation. L'ensemble des protéoglycanes participent donc au maintien de l'intégrité de l'endothélium et à l'ancrage normal des macromolécules entre la paroi artérielle et le plasma (32).

II.2.6- Rôle dans la réparation tissulaire et l'angiogénèse

L'angiogénèse est un processus qui peut être physiologique (prolifération de l'endomètre, formation de la circulation placentaire) ou pathologique (néoplasmes et conflits immunologiques, maladies inflammatoires). Il fait intervenir la migration, la différenciation et la prolifération des cellules endothéliales sous le contrôle de facteurs de croissance et de molécules de la matrice extracellulaire.

Dans les conditions normales, les cellules endothéliales au repos croissent en monocouche et leur prolifération est maintenue à un taux très faible puisqu'elles sont attachées à la lame basale via les protéines de la matrice extracellulaire et entre elles par les molécules intercellulaires (l'un des rôles de

ces attachements étant d'induire l'inhibition de contact de l'endothélium). Ces cellules peuvent cependant rapidement croître et proliférer sous l'influence de différents médiateurs (EGF, FGF α et β , PGE1 et PGE2, adénosine). L'endothélium régénère habituellement à partir de l'endothélium des vaisseaux collatéraux par division et migration vers la zone dénudée couverte de plaquettes agrégées. Cette prolifération est bénéfique lorsqu'elle aboutit à l'angiogénèse physiologique, mais devient nuisible dans un contexte d'inflammation chronique et peut jouer un rôle dans le développement de la lésion athéromateuse (32).

II.2.7- Rôle dans le métabolisme des lipoprotéines

Les lipoprotéines représentent un mélange hétérogène de particules constituant chacune un complexe pseudomicellaire protéolipidique. Des protéines spécifiques, appelées apolipoprotéines, et certains lipides amphipathiques (présence d'un pôle hydrophile et d'un pôle hydrophobe sur la même molécule) permettent la solubilisation des lipides hydrophobes dans le plasma (95).

En raison de leur position stratégique entre le courant circulatoire et les tissus, les cellules endothéliales interagissent avec les différentes classes de lipoprotéines selon trois modalités:

- en participant à leur métabolisme
- en régulant leur transport entre le sang et l'espace sous-endothélial
- en modifiant les LDL (69).

II.2.7.1- Participation à leur métabolisme plasmatique

Les cellules endothéliales favorisent les échanges de lipides entre lipoprotéines et membrane cellulaire selon trois modalités:

- en liant avec une haute affinité les LDL natives (par l'intermédiaire des récepteurs apo B/E), les LDL modifiées (récepteurs scavenger), les HDL et les lipoprotéines riches en triglycérides (chylomicrons et VLDL) (69),
- en interagissant avec la lipoprotéine (a) en raison d'une grande homologie de structure entre son apolipoprotéine (a) et le plasminogène avec lequel elle rentre en compétition au niveau des sites de haute affinité sur l'endothélium (129). Par ailleurs, il résulte, de cette interaction une perturbation de la biologie des cellules endothéliales se traduisant par une altération de l'activation du plasminogène (71) et de la vasodilatation dépendant de l'endothélium (92),
- en liant la lipoprotéine lipase, enzyme hydrolysant les lipoprotéines riches en triglycérides, par l'intermédiaire d'une protéine de liaison de 116 kDa et de protéoglycanes spécifiques. L'action de cette enzyme conduit à la libération

locale d'acides gras ainsi qu'au relargage de lipoprotéines *remnants* qui au terme d'échanges plasmatiques variés, donneront naissance aux LDL (32) (69).

II.2.7.2- Régulation de leur transport transendothélial

Cet aspect a déjà été étudié auparavant dans le chapitre sur le rôle de la cellule endothéliale comme barrière sélective.

II.2.7.3- Modification oxydative des LDL

Les cellule endothéliales peuvent modifier les LDL (69) (150) et générer ainsi des LDL oxydées (2) caractérisées d'un point de vue physico-chimique par une augmentation de leur densité et de leur charge négative nette (140), une hydrolyse de leur lécithines en lysolécithines avec libération des acides gras insaturés en position 2, une diminution du rapport lipides / protéines ainsi qu'une oxydation du cholestérol, une dégradation de leur apolipoprotéine B100 (14) (117) (158). Les LDL oxydées constituent une population hétérogène de LDL dont les lipides et les protéines sont directement modifiés (115). Les LDL présentant un moindre degré d'oxydation et ne possédant pas de modifications majeures de leur apo B, sont désignées par le terme MM-LDL (minimally modified LDL) (6) (88).

Deux types de mécanismes sont à l'origine de l'oxydation des LDL par les cellules endothéliales:

-- des mécanismes radicalaires, liés principalement à la production cellulaire d'anion superoxyde (126) (139) et de radical hydroxyl, nécessitant la présence de traces de métaux de transition (151) (140). En effet, une étude a montrée qu'à la différence du couple Fe^{++}/Fe^{+++} , le couple Cu^{+}/Cu^{++} était indispensable à l'oxydation des LDL par les cellules endothéliales de veines ombilicales humaines en culture (114). Le monoxyde d'azote libéré par les cellules pourrait également participer à l'initiation de la peroxydation lipidique selon un processus radicalaire.

-- des mécanismes enzymatiques, faisant intervenir la phospholipase A2 des cellules et/ou celle liée à l'apolipoprotéine B des LDL (32) (136) (137).

Le tableau de la figure 21 regroupe les principaux médiateurs synthétisés par les cellules endothéliales.

Figure 21: Principaux médiateurs synthétisés par les cellules endothéliales(32).

FONCTIONS		MOLECULES ANTIATHEROGENES	MOLECULES PROATHEROGENES
Coagulation et fibrinolyse	-Agrégation plaquettaire	- Prostacycline - NO - Protéoglycanes de type héparan sulfate - ADPase	- Thromboxane - Facteur Von Willebrand - Facteur d'activation des plaquettes
	- Coagulation	- Thrombomoduline - Protéine S - protéoglycanes de type héparan sulfate	- Facteur tissulaire - Facteur V (synthèse) - Facteur XII (activation enzymatique) - Facteur V, IX, X (liaison)
	- Fibrinolyse	- Activateur tissulaire du plasminogène - Urokinase - Prostacycline	- Inhibiteur-1 de l'activateur du plasminogène
Tonus vasculaire		- Prostacycline - NO - Angiotensinases A et C - Bradykinine	- Endothélin-1 - Thromboxane A2 - Prostaglandine H2 - Endopeptidase neutre - Enzyme de conversion de l'angiotensine - Angiotensine II
Réponses immunitaires et inflammatoires	- Antigènes de surface		- Molécules de classe II du CMH
	- Molécules d'adhésion		- E et P sélectines - VCAM1, ICAM1, ICAM2
	- Cytokines et facteurs de croissance		- Il8, Gro alpha, Il1, Il6 - GM-CSF - PDGF, MCP-1 - FGF basique, TGF bêta - IGF1
	- Médiateurs lipidiques	- Prostacycline : taux élevés - PGF2alpha, PGE2, PGD2 : taux faibles	- Facteurs d'activation des plaquettes - Leucotriènes - HETEs
Remodelage de la matrice extracellulaire		- Collagènes de type I, III, IV, V - Fibronectine, laminine, élastine - Facteur Von Willebrand, protéoglycanes - Protéases dont collagénases	

III - ROLE DE LA CELLULE

ENDOTHELIALE

DANS

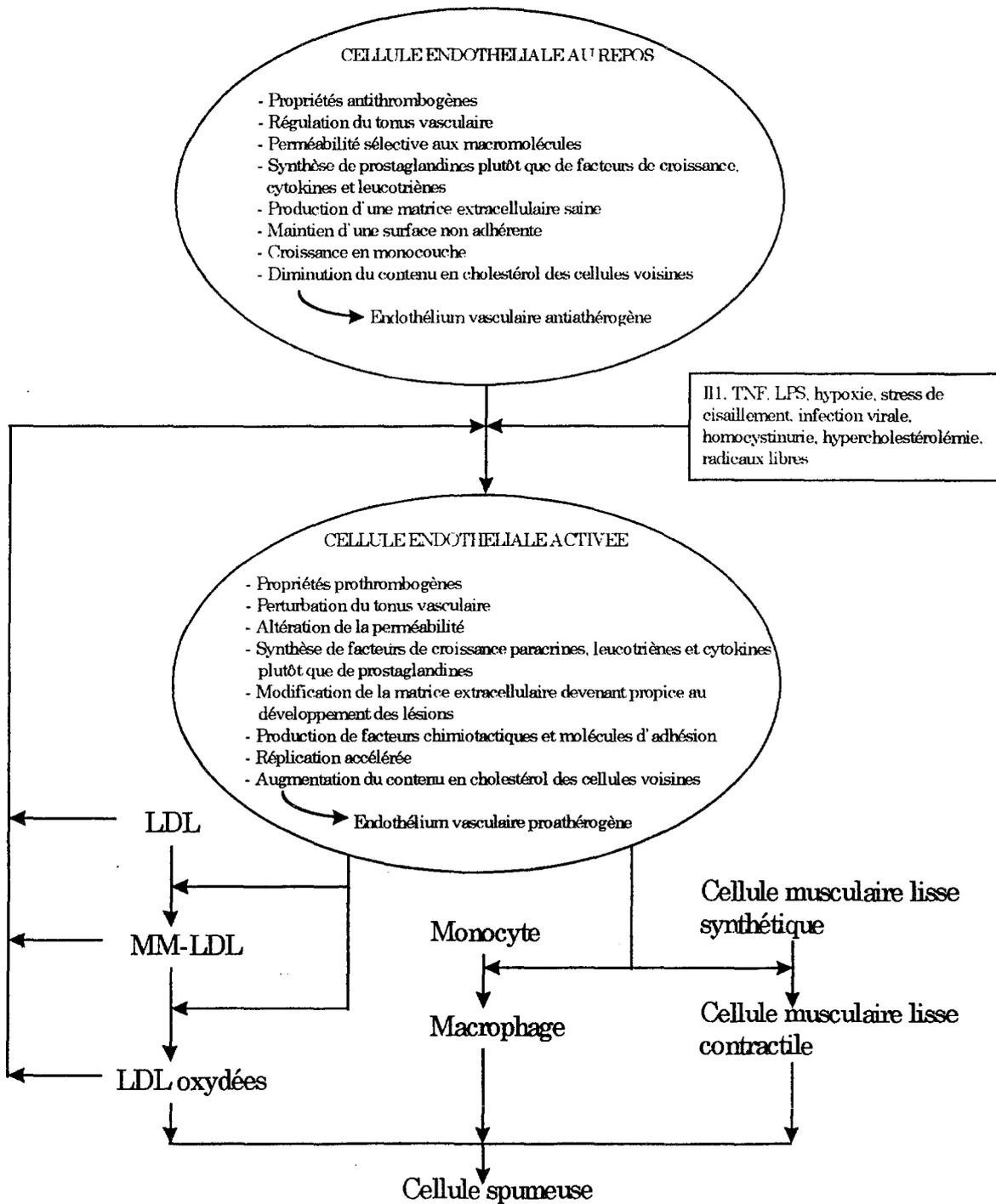
L'ATHEROSCLEROSE

A cause de sa position anatomique stratégique, l'endothélium est la cible préférentielle des facteurs responsables du développement de maladies cardiovasculaires. Ainsi, son rôle dans la pathogénèse de l'athérosclérose a été largement étudié et admis depuis longtemps (34); c'est pourquoi l'athérosclérose est parfois dénommée "endothéliopathie" (22).

III.1- Altérations de la cellule endothéliale et athérosclérose

Comme il l'a été démontré dans le chapitre précédent, les cellules endothéliales vasculaires possèdent un grand nombre de propriétés spécifiques par l'intermédiaire desquelles elles participent activement à la régulation de tous les aspects de l'homéostasie vasculaire. L'endothélium vasculaire intervient dans les processus de coagulation et de fibrinolyse, contribue à la régulation du tonus vasculaire, participe aux réponses immunitaires et inflammatoires, synthétise de nombreux composants de la matrice extracellulaire, intervient dans les phénomènes de réparation tissulaire et d'angiogénèse, et interagit avec les lipoprotéines plasmatiques en modifiant leur métabolisme. Les principales propriétés des cellules endothéliales passent par la production de nombreux médiateurs et sont régulées par différents facteurs humoraux modulant leurs capacités de synthèse, leur conférant ainsi un phénotype différent selon qu'elles soient au repos ou stimulées, activées, voir lésées (149). La figure 22 montre comment l'activation de ces cellules aboutit à leur dysrégulation et les amène à un état fonctionnellement inadapté dans lequel, ayant perdu leur capacités à ajuster leurs fonctions constitutives dans les limites physiologiques, elles participent activement à l'athérogénèse (97).

Figure 22: Propriétés des cellules endothéliales au repos et activées (32).



III.1.1- Altération de la perméabilité

Globalement, lorsque les cellules endothéliales sont intactes, elles contribuent à la prévention d'une accumulation intimale excessive de cholestérol. Une étude récemment publiée par Kim M.J. et al (83) réalisée in vitro, a même montré que le transport des LDL à travers les cellules endothéliales était plus intense de l'intima vers la lumière vasculaire que dans le sens inverse. En revanche, lorsque la perméabilité des cellules endothéliales est altérée, l'équilibre entre influx et efflux de LDL est rompu en faveur de l'influx (principalement par transcytose) et le développement des lésions athéroscléreuses est favorisé; ceci d'autant plus que le rôle de barrière sélective de l'endothélium vasculaire ne se limite pas aux lipoprotéines mais s'applique à l'ensemble des composés plasmatiques et des cellules sanguines.

Les facteurs susceptibles d'altérer la perméabilité restrictive de l'endothélium sont nombreux et agissent en:

- diminuant la fluidité des membranes endothéliales, par peroxydation ou redistribution de leurs lipides. C'est le cas des concentrations élevées de LDL, des RL oxydées et des médiateurs induisant leur production par des cellules endothéliales (acides gras insaturés, TNF α , Il1) (19) (68) (96) (99) (120) ;
- favorisant l'élargissement des jonctions intercellulaires, par stimulation de la multiplication, de la contraction active ou de la rétraction passive des cellules endothéliales. La variation des forces de cisaillement, la thrombine et l'histamine agissent ainsi (91) (96);
- modifiant l'environnement des cellules endothéliales, par altération des capacités de ces cellules à synthétiser certains de ses composants (HSPG péricellulaires, protéines de liaison à la lame basale, protéines de structure de la matrice extracellulaire). L'Il1, les TNF α et β , les métabolites de la lipooxygénase ou les LDL à concentration élevée possédant cette action (19) (32) (64) (99).

III.1.2- Perturbation du tonus vasculaire

Lorsque la cellule endothéliale est altérée (lors de processus dégénératifs, du vieillissement ou d'une stimulation excessive par les cytokines inflammatoires), l'équilibre au niveau des fonctions de régulation du tonus vasculaire est rompu, notamment par diminution de production de PGI2 et d'EDRF, et il apparaît des anomalies de l'état de tension des vaisseaux ainsi qu'une prolifération des CML vasculaires. En effet, la PGI2 joue un rôle important en pathologie cardiovasculaire puisqu'il existe un lien entre sa biosynthèse par la paroi des vaisseaux et la vulnérabilité à la thrombose et à l'athérosclérose: certains

auteurs ont pu démontrer que la capacité du tonus vasculaire à synthétiser la PGI₂ était diminuée en cas d'athérosclérose (149), et ont précisé que ce phénomène était lié à un dysfonctionnement des cellules endothéliales (146).

Les eicosanoïdes sont des dérivés oxydés de l'acide arachidonique classés habituellement en deux grands groupes, les dérivés de la cyclooxygénase (prostaglandines et thromboxanes) et les dérivés de la lipooxygénase (leucotriènes, lipoxines et HETE). Dans les conditions normales, la cellule endothéliale au repos synthétise majoritairement de la PGI₂ mais aussi les prostaglandines PGF₂ α , PGE₂ et PGD₂; elle peut également incorporer le HETE dans ses phospholipides membranaires. Lorsque la cellule endothéliale est activée par les cytokines inflammatoires, la thrombine, l'histamine ou par différentes cellules, elle module la production de ces différents eicosanoïdes de telle sorte que la production de leucotriènes devient majoritaire (77) (152).

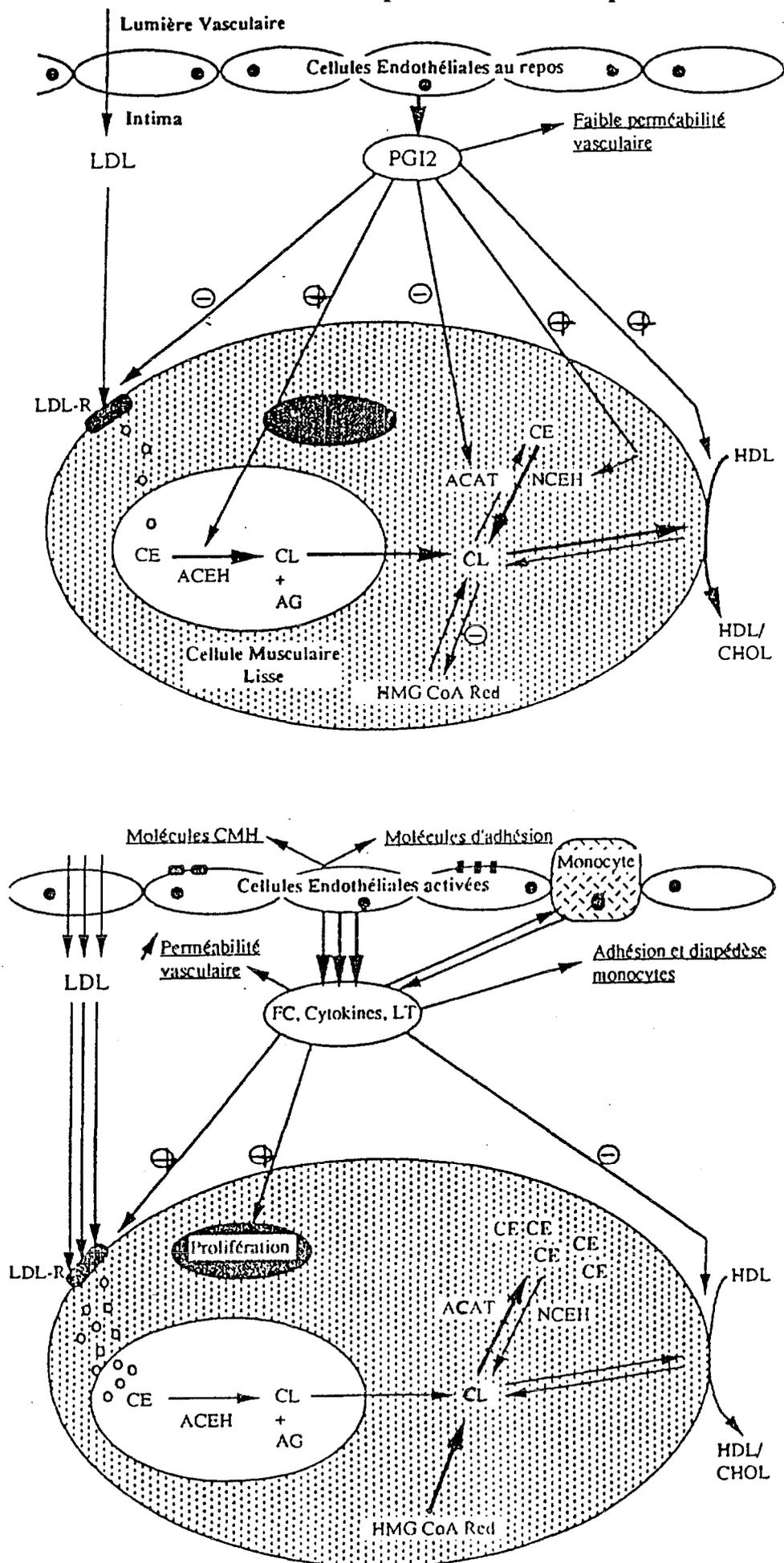
Les métabolites de la cyclooxygénase sont anti-inflammatoires:

- ils maintiennent l'endothélium dans un état non thrombogénique (par inhibition des plaquettes et activation de la fibrinolyse) et non adhésif (en inhibant l'adhésion des polynucléaires aux cellules endothéliales);
- ils agissent sur le tonus vasculaire en tant qu'agents vasodilatateurs;
- ils exercent sur le métabolisme lipidique un effet antiathérogène en maintenant une faible perméabilité de l'endothélium aux macromolécules et en diminuant le contenu en cholestérol des macrophages et des CML vasculaires (inhibition de l'acylcholestérol acyltransférase: ACAT).

Les métabolites de la lipooxygénase sont proinflammatoires: ils exercent les effets inverses de ceux décrits pour les dérivés de la cyclooxygénase.

Les eicosanoïdes s'intègrent dans la cascade des modulateurs de la réponse biologique puisque leur production par les cellules endothéliales est sous la dépendance des cytokines et des facteurs de croissance, et qu'ils inhibent (dérivés de la lipooxygénase) les effets d'activation de ces facteurs de croissance dont ils sont les médiateurs de signalisation intracellulaire. C'est donc le réseau élargi cytokines - facteurs de croissance - eicosanoïdes qui est important dans la réponse artérielle à l'agression, c'est à dire dans la progression de l'hyperplasie intimale et le dépôt des esters de cholestérol. Quand les cellules endothéliales sont au repos, elles produisent plus de prostaglandines que de facteurs de croissance et de cytokines, et ceci permet de maintenir les CML vasculaires dans un état non prolifératif et avec un faible contenu en cholestérol. Quand elles sont activées, elles produisent plus de cytokines, de facteurs de croissance et de leucotriènes que de prostaglandines, ce qui aboutit à l'adhésion et à la diapédèse des monocytes, ainsi qu'à la prolifération des CML vasculaires et à l'augmentation de dépôt de cholestérol. Ceci est illustré dans les figures 23 (32).

Figure 23: Cellule endothéliale respectivement au repos et activée (32).



D'autres auteurs (105) ont mis en évidence une augmentation de l'EtI plasmatique chez les patients hypertendus ou ayant fait un infarctus du myocarde, et son rôle en pathologie cardiovasculaire est actuellement admis. Il est également clairement admis qu'il existe une diminution de NO liée à un dysfonctionnement endothéliale associé à l'athérosclérose, et différentes études réalisées chez des patients hypercholestérolémiques ont montré que leur réponse aux vasodilatateurs dépendant de l'endothélium (dont l'acétylcholine) était diminuée (32) (48).

III.1.3- Perturbation du système hémostatique

En cas d'activation de l'endothélium vasculaire (en particulier par les cytokines inflammatoires ou par des concentrations athérogènes de lipoprotéines), il existe au niveau des fonctions de régulation de l'hémostase, une modulation de la synthèse de différents médiateurs par les cellules endothéliales (diminution de la synthèse des protéines antithrombogènes et augmentation de celle des protéines proathérogènes) qui entraînent le passage d'un phénotype anti à un phénotype prothrombotique. Parmi ces médiateurs, le facteur tissulaire et le PAI-1 sont les plus représentatifs de la participation des cellules endothéliales à l'athérosclérose puisque leur synthèse par ces cellules augmente lorsqu'elles sont activées non seulement par différents stimuli d'ordre mécanique ou inflammatoire mais également par des concentrations élevées de LDL:

- la synthèse du facteur tissulaire est augmentée après stimulation des cellules endothéliales par l'interleukines 1, les TNF α et β , les leucocytes, les plaquettes, les LDL natives à forte concentration et LDL oxydées (40).
- la synthèse du PAI-1 par les cellules endothéliales est augmentée lorsqu'elles sont stimulées par IL1, le TNF α , le TGF (transforming growth factor) β , les VLDL, la lipoprotéine (a), les LDL natives et oxydées (32).

III.1.4- Production de facteurs chimiotactiques et molécules d'adhésion

Les principales cytokines chimiotactiques sécrétées par les cellules endothéliales sont l'Il8, le facteur gro α et la protéine MCP-1. Cette dernière constitue un marqueur intéressant d'activation de ces cellules dans le contexte de l'athérosclérose; elle peut être produite par toutes les cellules de la paroi artérielle lorsqu'elles sont activées et possède une action chimiotactique absolument spécifique des monocytes qu'elle peut donc attirer et activer. Il a même été suggéré par Chyy *et al* (131) que cette protéine puisse agir non

seulement comme facteur chimiotactique mais également en augmentant la force des liaisons entre monocytes et cellules endothéliales. Ces mêmes auteurs ont montré qu'il existait au moins trois voies de transduction aboutissant à la production de MCP-1, ce qui indique l'importance de ce gène de réponse dans les réactions inflammatoires. Cette cytokine n'est pas produite par les cellules endothéliales au repos, mais seulement lorsqu'elles sont activées par les différents stimuli mentionnés précédemment parmi lesquels les MM-LDL (7) (27) (99) (132). Récemment, Takeya *et al* (141) ont montré que parmi les différentes cellules de l'intima artérielle, les cellules endothéliales constituaient la source majeure de MCP-1, et ceci particulièrement dans les lésions précoces de la plaque d'athérome.

Les cellules endothéliales ont un rôle majeur dans le recrutement des leucocytes (102) puisqu'elles définissent le type de leucocytes recruté en exprimant sélectivement différentes molécules spécifiques d'une classe de leucocytes. Ces molécules d'adhésion n'interviennent pas seulement dans la liaison des leucocytes, mais participent également à leur migration transendothéliale ainsi qu'à leur activation (46).

Les molécules d'adhésion exprimées par les cellules endothéliales appartiennent essentiellement à deux familles:

- les sélectines (57)
- les immunoglobulines (molécules Ig-like)

Elles sont inductibles et leur cinétique d'expression à la surface des cellules endothéliales activées par différents médiateurs inflammatoires suit le schéma suivant: tout d'abord, les sélectines sont exprimées après activation des cellules et lient les leucocytes par l'intermédiaire de leurs L sélectines. Cette liaison active les leucocytes et augmentent l'affinité de leurs $\beta 2$ intégrines pour les molécules d'adhésion de type Ig-like des cellules endothéliales qui sont les molécules ICAM 1 (intercellular adhesion molecule - 1) et ICAM 2 (intercellular adhesion molecule - 2). La molécule ICAM 2 est exprimée constitutivement par ces cellules, alors que la molécule ICAM -1 n'est exprimée que par les cellules endothéliales activées et de façon retardée par rapport aux sélectines (taux maximal en 12 à 24 h après l'activation). Il existe un processus spécifique supplémentaire médiant l'adhésion des monocytes aux cellules endothéliales, indépendant des sélectines, faisant intervenir les $\beta 1$ intégrines des monocytes et la molécule VCAM 1 (vascular cell adhesion molecule - 1) des cellules endothéliales, dont la cinétique d'expression est superposable à celle de la molécule ICAM 1. Le mécanisme de l'induction de ces molécules d'adhésion par les cellules endothéliales ferait intervenir un facteur de transcription nucléaire, le facteur NF- κ B, impliqué dans l'activation de nombreux gènes de réponse au stress oxydatif (25) (68) (123).

Parmi les molécules d'adhésion des cellules endothéliales, VCAM 1 et ICAM 1 sont les plus impliquées dans la liaison des leucocytes à ces cellules et sont celles dont l'expression est augmentée dans les lésions athéromateuses et chez les patients hypercholestérolémiques. Elles constituent donc les deux marqueurs d'activation des cellules endothéliales les plus intéressants dans le cadre de l'étude de l'athérosclérose: leur expression à la surface des cellules endothéliales n'est pas constitutive, mais leur synthèse et expression sont induites par différentes cytokines (IL1, TNF α , IFN γ , par le GM-CSF (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor), les LDL oxydées. ICAM 1 lie les β 2 intégrines des leucocytes et est impliquée dans la seconde phase du recrutement des leucocytes et dans leur migration transendothéliale. VCAM 1 lie la β intégrines des monocytes et est donc impliquée dans l'adhésion et l'activation sélective des monocytes (liés à l'endothélium dès les lésions précoces à la différence des polynucléaires) (32) (76).

III.1.5- Modification de la matrice extracellulaire

Comme il l'a été démontré dans le chapitre précédent, la cellule endothéliale est responsable de la synthèse de fibres de collagène et de protéoglycanes. Par conséquent, toute lésion endothéliale est la cause de perturbation dans la synthèse de ces composants.

L'ensemble des protéoglycanes jouent un rôle dans la capture, la rétention, la modification, et finalement l'accumulation des lipoprotéines au sein de la paroi artérielle (72) (154):

-- au niveau de la capture, la lipoprotéine lipase se lie à la surface des cellules endothéliales par l'intermédiaire d'HSPG spécifiques des cellules, et les lipoprotéines riches en cholestérol se lient par l'intermédiaire de leur apolipoprotéine B100 à des régions complémentaires sur les HSPG et CSPG (54). Ils se forme donc des complexes ternaires à la surface des cellules endothéliales contribuant à l'accumulation interstitielle des lipoprotéines riches en cholestérol;

-- au niveau de la rétention et de la modification, l'association ds LDL avec les protéoglycanes de la matrice extracellulaire augmente leur temps de rétention dans l'intima, ce qui augmente les opportunités de modifications secondaires. Par ailleurs, la simple liaison au prostaglandines induit des altérations structurales des LDL et accroît leur susceptibilité à l'oxydation, ce qui conduit à la formation des LDL oxydées reconnues par les récepteurs scavengers macrophagiques et non plus par les récepteurs aux LDL natives (20). Enfin, il existe des liaisons irréversibles entre lipoprotéines et

prostaglandines formant des complexes captés par phagocytose par les macrophages. La voie "éboueur" et la voie phagocytaire ne sont pas régulées par le taux de cholestérol intracellulaire, ce qui conduit à la formation de cellules spumeuses;

-- au niveau du devenir de la lésion artérielle, les protéoglycanes participent au cycle d'auto entretien de l'athérosclérose puisque l'affinité des lipoprotéines pour les protéoglycanes dépend de la structure même de ces protéoglycanes: en effet, l'affinité des LDL pour les protéoglycanes produits par les CML vasculaires synthétiques étant supérieure à l'affinité pour les protéoglycanes issus des CML vasculaires contractiles (en raison d'une plus grande richesse en heparin sulfate des premiers), et comme l'accumulation intimale des LDL précède celle des CML vasculaires, il existe un cycle d'auto entretien du recrutement des lipoprotéines.

Lorsque les cellules endothéliales sont activées, en particulier par l'Il1, le TNF α et le l'IFN γ , elles produisent davantage de protéoglycanes, ce qui favorise le remodelage tissulaire de l'athérogénèse par accumulation et modification des lipoprotéines et augmentation de l'action de facteurs de croissance sur les cellules de l'intima artérielle (16). Ces molécules n'étant pas spécifiques des cellules endothéliales, elles ne constituent pas des marqueurs de l'activation endothéliale mais illustrent, une fois de plus, les conséquences délétères de l'activation de ces cellules.

Le collagène, quant à lui, possède un rôle structural important: il confère une résistance mécanique à la paroi artérielle, et participe au processus de cicatrisation. Un défaut de production de collagène entraîne la nécrose du stoma environnant, alors qu'un excès conduit à l'inflammation: une importante néosynthèse de collagène s'observe au niveau des lésions d'athérosclérose.

III.1.6- Réplication accélérée

En cas d'atteinte de l'endothélium, les cellules les plus proches de la lésion subissent une multiplication suffisante pour approcher la sénescence et les cellules les plus éloignées peuvent retenir leur capacité à se multiplier mais sont alors incapable de participer à la réparation de la blessure à cause de l'inhibition de contact. Finalement, des agressions répétées entraînent la perte de la capacité des cellules autour de la lésion à se répliquer, ce qui aboutit à une altération de la surface de l'artère, suivie d'une augmentation du transport des macromolécules plasmatiques et d'un auto entretien des lésions. De manière plus générale, toute dysrégulation de la prolifération des cellules

endothéliales participe au développement de l'athérosclérose notamment en favorisant le dépôt de lipides dans l'espace sous-endothéliale (32) (69).

III.1.7- Augmentation du contenu en cholestérol des cellules voisines

Comme il l'a été décrit auparavant, l'épuration des LDL plasmatiques natives fait intervenir les récepteurs spécifiques apo B/E tissulaires (principalement hépatique) portant des charges négatives complémentaires des charges positives présentes sur les apo B et E. Le fonctionnement de ces récepteurs est régulé par le taux de cholestérol intracellulaire, ce qui permet aux cellules périphériques de ne recevoir que la quantité de cholestérol nécessaire à leurs synthèses membranaires, le cholestérol des LDL étant essentiellement épuré par le foie qui le transforme en acides biliaires (principale forme d'élimination). Cependant, toute modification au niveau de l'apo B des LDL entraîne une reconnaissance par les récepteurs scavenger, à l'origine d'une accumulation de cholestérol et au développement de la lésion athéromateuse (32)

III.2- Impact des principaux facteurs de risque sur la cellule endothéliale

La lésion vasculaire est d'une importance capitale dans l'évolution, la progression et les manifestations cliniques de la maladie athéromateuse. Basé sur l'accumulation de données expérimentales ou cliniques, une classification de trois types de lésions endothéliales a été proposée afin d'essayer de comprendre la pathogénie et d'évaluer les différentes stratégies thérapeutiques. Les lésions de type I entraîne une altération fonctionnelle des cellules endothéliales sans changement morphologique significatif, les lésions de type II sont caractérisées par une dénudation endothéliale et une lésion intimale mais avec une limitante élastique interne et une média restées intactes, et enfin les lésions de type III entraîne une dénudation endothéliale avec atteinte de l'intima et de la média.

La lésion de type I est définie comme étant un dysfonctionnement minimal de l'endothélium sans aucune modification morphologique, sans dépôt de plaquettes et sans la formation d'un thrombus. Ces perturbation endothéliales résident en une augmentation de la perméabilité aux lipides plasmatiques et aux monocytes, et sont considérés comme étant l'étape initiale de la maladie athéromateuse.

Il semble évident que de nombreux mécanismes soient à l'origine de la lésion de type I. Le premier mécanisme incriminé est l'altération endothéliale causée par les facteurs hémodynamiques. En effet, des études effectuées sur des modèles hydrauliques ont montré que les zones de turbulence maximale sont des sites de prédilection au développement des lésions athéromateuses. Par ailleurs, dans les modèles expérimentaux de nombreux autres facteurs peuvent favoriser le développement des lésions endothéliales, c'est le cas de l'hypertension, l'hypercholestérolémie, les amines vasoactives circulantes, les immunocomplexes, les infections virales, ou encore l'action irritante de la fumée de cigarettes. De plus, la libération de EDRF et d'endothélines en réponse aux agonistes circulants peut être altérée, produisant des réponses vasoconstrictives anormales, réduisant la lumière vasculaire, altérant l'endothélium et augmentant ainsi les conditions locales pouvant favoriser les interactions entre le sang circulant et la paroi vasculaire. Dans l'ensemble, ces premières altérations endothéliales contribuent au recrutement et à l'accumulation des monocytes et des lipides dans la paroi artérielle.

Dans les lésions de type II, qui se caractérisent par une dénudation endothéliale avec atteinte superficielle de l'intima, des dépôts plaquettaires avec ou sans formation de thrombus ont été observés. Ainsi, l'accumulation de macrophages dans l'intima durant les premiers stades de l'athérogénèse peut entraîner la libération de produits toxiques. De plus, le dysfonctionnement des cellules endothéliales, les monocytes/macrophages, et les plaquettes peuvent favoriser une réponse fibromusculaire grâce à la libération de facteurs mitogènes (comme le PDGF).

Quant aux lésions de type III, elles se caractérisent par une profonde altération touchant l'intima et la média, avec une mise à nu des composants de la média, en particulier des fibres de collagènes et des facteurs tissulaires, avec en plus une agrégation plaquettaire et formation de thrombus. La formation de ce dernier apparaît comme le principal mécanisme responsable de l'angor instable et de l'infarctus du myocarde. Inversement, après une lésion de type III, quand la formation du thrombus est petite ou essentiellement murale, son organisation fibromusculaire contribue à la progression des plaques athéromateuses, celles-ci pouvant être silencieuse et asymptomatique.

Que ce soit dans les lésions de type I, II ou III l'absence ou le dysfonctionnement de l'endothélium entraîne une modification de la réponse vasoconstrictive aux agonistes circulants ou locaux (113).

Les principaux agents en cause dans la lésion endothéliale sont les radicaux libres (par l'intermédiaire entre autre des LDL oxydées), l'HTA et le tabac.

III.2.1- Les radicaux libres de l'oxygène et la peroxydation

III.2.1.1- L'oxygène et ses dérivés

a)- Formation des RL de l'oxygène

L'oxygène, comburant essentiel à la vie des cellules aérobies, est paradoxalement la source principale des RL de l'oxygène. Ceux-ci sont des espèces chimiques neutres ou chargées présentant dans leur orbitale électronique externe un électron non apparié, dit célibataire. Leur formation est donc liée à des réductions (gain d'électron) successives de l'oxygène moléculaire. En effet, le fait d'avoir un électron non apparié confère à ces molécules des propriétés très caractéristiques: les RL ont tendance à acquérir une certaine stabilité en retrouvant un nombre pair d'électron. Comme le montre la figure 24, la première étape de cette réduction conduit à la formation de l'anion superoxyde, qui est un oxydant faible. La deuxième réduction permet, par le gain de deux électrons, la formation du peroxyde d'hydrogène, qui en présence de métaux de transition comme le fer (151), génère des espèces réactives à fort potentiel d'oxydation comme le radical hydroxyl (réaction de Fenton). Ainsi, les radicaux superoxydes conduisent eux-même à la formation des radicaux hydroxylés particulièrement réactifs (réaction de Haber-Weiss), (figure 25) (101) (117).

Figure 24: Biotransformation de l'oxygène (117).

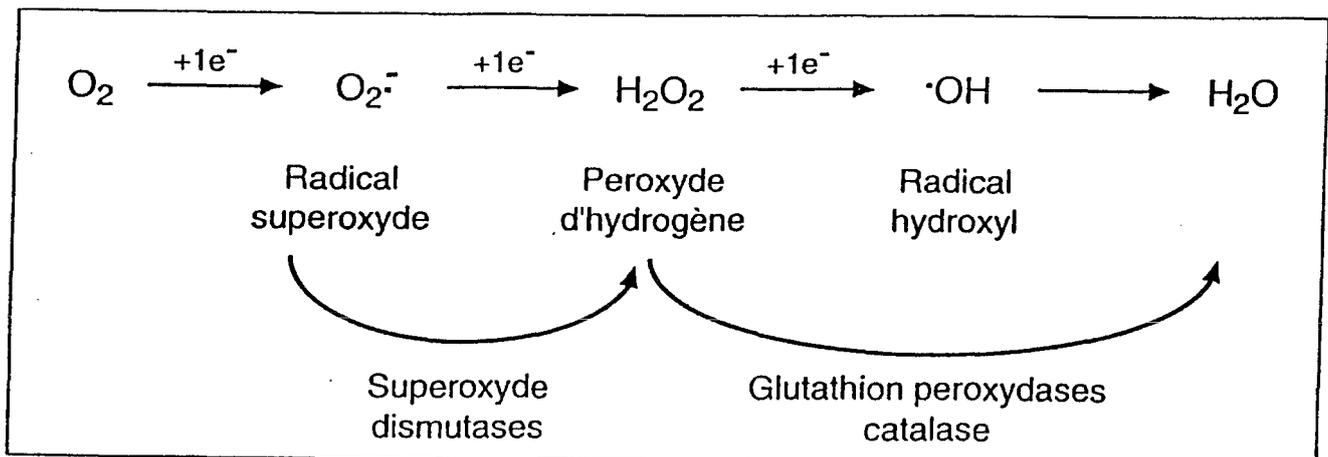
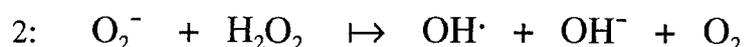
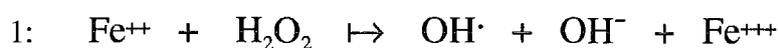


Fig.25. Formation de RL par la réaction de Fenton (1) et la réaction de Haber-Weiss (2) (101).



Ces RL de l'oxygène sont produits par les cellules phagocytaires (particulièrement par les monocytes-macrophages), lors du métabolisme cellulaire (réduction incomplète de l'oxygène mitochondrial au niveau de la chaîne de transport d'électrons) ou sous l'effet de stimuli de l'environnement (117). De plus, l'endothélium vasculaire est considéré comme une source potentielle de RL en raison de l'élévation de la pression partielle en oxygène qui règne à ce niveau (52).

b)- Régulation des processus d'oxydation

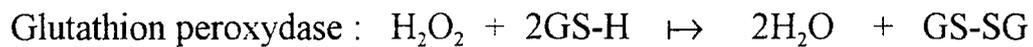
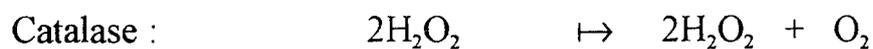
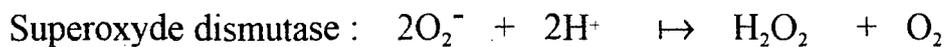
Des systèmes de régulation des processus d'oxydation existent afin de protéger les cellules contre les RL. En effet, pour lutter contre une surproduction de RL et de peroxydes, l'organisme dispose de systèmes enzymatiques, ainsi que d'autres substances dites antioxydants.

◆ Les enzymes antioxydantes (figure 26)

Ce sont essentiellement la superoxyde dismutase (SOD), le catalase et la glutathion peroxydase. Chacune d'entre elles catalyse la réduction des RL dans l'environnement intracellulaire. Les SOD sont des enzymes intracellulaires agissant contre l'anion superoxyde. Elles représentent un moyen efficace d'arrêter les processus de réactivation. Le cuivre et le manganèse sont des groupements prosthétiques des SOD. La catalase et la glutathion peroxydase sont également des enzymes intracellulaires et agissent en détruisant les peroxydes H_2O_2 et H(R)-OOH . La glutathion peroxydase est sélénio-dépendante (SeGPx): en effet, c'est un tétramère dont les quatre sites contiennent un atome de sélénium. Elle fonctionne également en synergie avec la vitamine E des membranes. Celle-ci piège les RL peroxy $\text{ROO}\cdot$ et $\text{OH}\cdot$

membranaires et la vitamine C agit de façon couplé à la vitamine E membranaire (52) (95) (101).

Fig.26. Enzymes antioxydantes (101)



◆ Les autres antioxydants

Ils peuvent se classer ainsi:

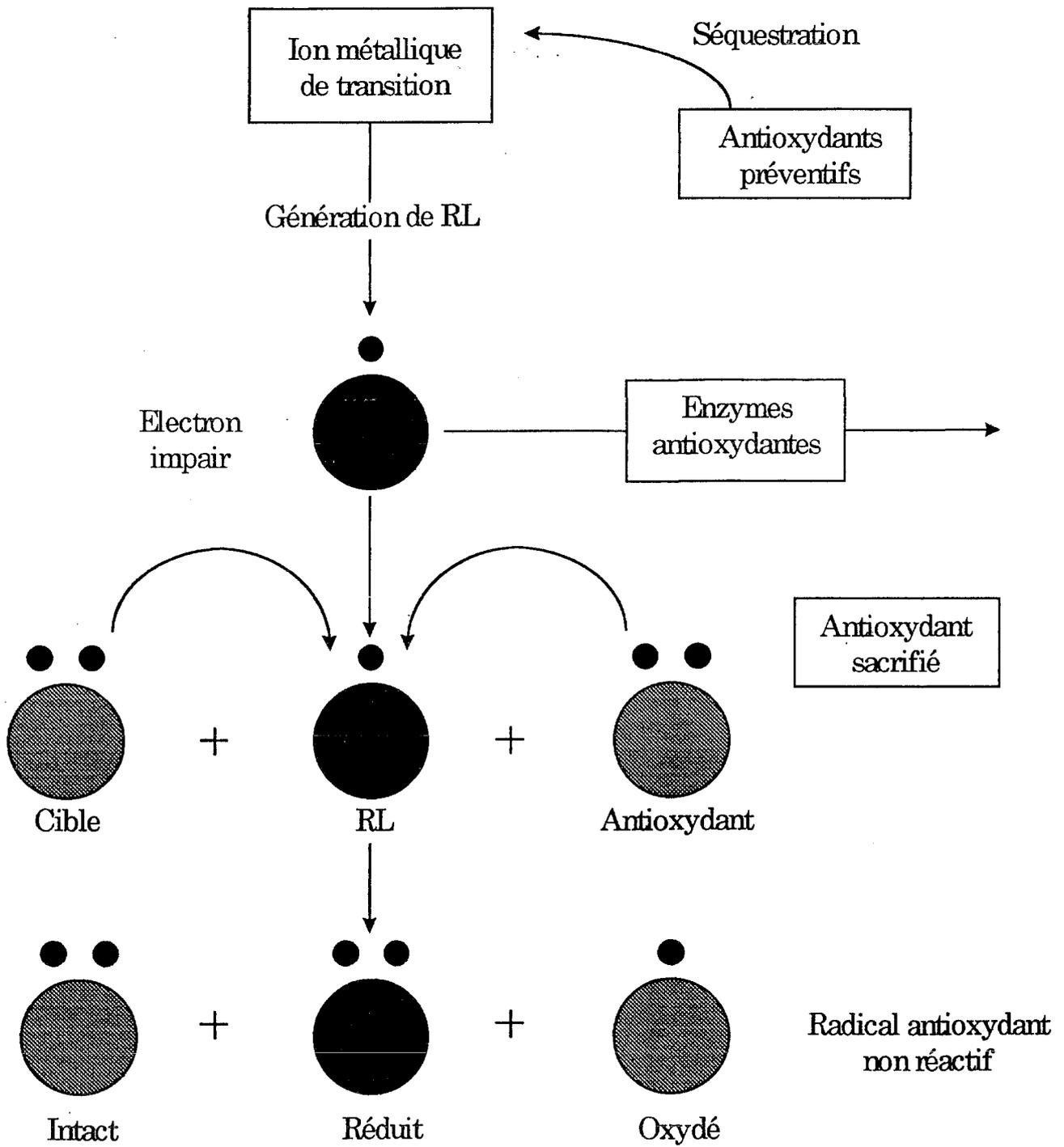
-- Les antioxydants préventifs sequestrent les ions métalliques tels que le fer et le cuivre. Ces éléments ionisés contiennent un nombre d'électrons impairs et peuvent, par conséquent, participer à des réactions chimiques avec les RL. Ces antioxydants sont essentiellement la ferritine, la transférine et la céruloplasmine (151).

-- Les antioxydants "éboueurs", quant à eux, agissent sur les RL avant même que ceux-ci attaquent les structures vitales; ces antioxydants sont alors sacrifiés et deviennent à leur tour oxydés. Ce sont essentiellement l'acide ascorbique, l'acide urique, le tocophérol, les caroténoïdes, les composés à groupement thiol, les salicylates, les flavonoïdes et l'ubiquinol.

-- Il existe d'autres antioxydants tels que les inhibiteurs de la xanthine oxydase. Cette enzyme a été impliquée dans la formation de l'anion superoxyde pendant une reperfusion de tissus ischémiés (101).

La figure 27 résume les interactions qui existent entre les RL de l'oxygène et les antioxydants.

Figure 27: Interactions entre RL et antioxydants (101).



III.2.1.2- Mode d'action des radicaux libres

C'est la présence d'un électron non apparié qui confère aux RL de l'oxygène la capacité de réagir avec les constituants cellulaires. Selon leur nature, leur concentration, leur mode et leur lieu de production, les RL sont:

- une défense antimicrobienne essentielle lorsqu'ils sont produits par les cellules phagocytaires au cours de l'infection bactérienne ou parasitaire;
- des messagers secondaires impliqués dans le métabolisme, la croissance et la multiplication cellulaire;
- des produits toxiques.

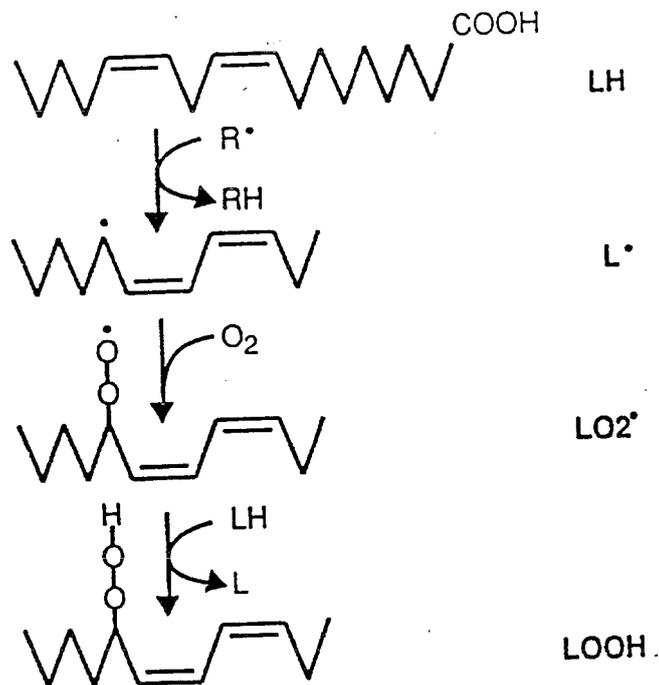
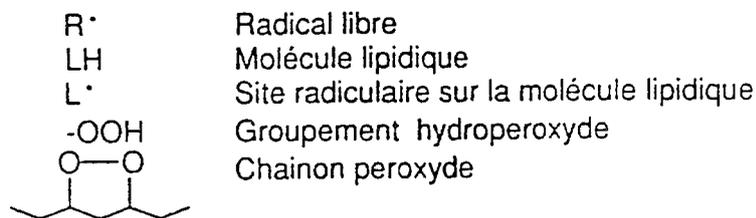
Les cibles principales des effets toxiques des RL sont les biomolécules (ADN, lipides, protéines) d'où les actions délétères au niveau de la mitochondrie, de la membrane cellulaire et des autres constituants cellulaires. Les lésions radicalaires de l'ADN peuvent entraîner des mutations (génotoxicité) et mener à la carcinogénèse. Les lésions radicalaires mitochondriales sont impliquées dans certaines maladies musculaires. Dans l'athérosclérose, les RL exercent leur toxicité sur les structures lipidiques (peroxydation lipidique) et protéiques (altération structurale et fonctionnelle) (117). En effet, les lipides membranaires, phospholipides, acides gras et cholestérol libre assurant l'intégrité des divers compartiments cellulaires et des lipoprotéines peuvent être la cible de réactions radicalaires (peroxydation) incontrôlées et propageables, génératrices de profonds désordres structuraux et fonctionnels. Les figures 28 et 29 illustrent les différentes étapes de la peroxydation.

Les acides gras polyinsaturés (AGPI) sont susceptibles de subir des réactions de peroxydation sur la molécule lipidique soit d'un groupement hydroperoxyde, soit d'un chaînon peroxyde. Un radical initiateur $R\cdot$ par transfert d'un atome $H\cdot$ crée un site radicalaire $L\cdot$ au sein de la molécule lipidique LH . Puis l'oxygène réagit en formant un radical $LO_2\cdot$ qui peut soit réagir sur une nouvelle molécule lipidique en formant un hydroperoxyde et un nouveau site radicalaire $L\cdot$ qui assure la propagation de la chaîne de peroxydation, soit réagir avec un autre radical libre $LO_2\cdot$ assurant la terminaison de la chaîne. Un seul radical initiateur peut donc créer plusieurs fonctions peroxydes.

L'origine des RL initiateurs de chaînes de peroxydation est encore imparfaitement déterminée: les rôles du métabolisme de l'oxygène, du métabolisme de l'alcool et l'action de certaines substances exogènes sont connus. En ce qui concerne les AGPI, la formation du radical libre initiateur peut être le résultat de divers mécanismes: enzymatiques par l'action des cyclooxygénases et surtout des lipooxygénases, ou non enzymatiques. En effet au cours de la synthèse des eicosanoïdes, des RL libérés par les polynucléaires

(activés sous l'effet des eicosanoïdes à effet chimiotactique) peuvent apparaître. Ceux-ci, lorsqu'ils rencontrent des AGPI, peuvent être à l'origine d'une peroxydation lipidique non enzymatique si le système de protection contre les RL est dépassé, notamment la vitamine E (95).

Figure 28 et 29: Etapes de la peroxydation (95).



Dans l'athérosclérose, les RL de l'oxygène agissent sur les cellules endothéliales grâce à deux mécanismes:

- soit directement, en exerçant leur toxicité sur les structures lipidiques de la membrane cellulaire (63),
- soit en générant d'autres produits toxiques,
- soit indirectement, par l'intermédiaire des LDL oxydées.

a)- Action directe

Les RL de l'oxygène oxydent les membranes cellulaires endothéliales, et de ce fait, destabilisent leur structure phospholipidique. Ils contribuent ainsi à l'activation de la phospholipase A₂; le relargage et le métabolisme de l'acide arachidonique et des lipides oxydés (hydroperoxydes et/ou acides gras libres) sont associés à la génération d'autres dérivés réactifs de l'oxygène. Ces dérivés des endoperoxydes qui agissent comme messagers secondaires peuvent être générés soit par la voie de la cyclooxygénase, soit par celle de la lipooxygénase, cette dernière étant la plus pertinente dans le contexte de l'athérosclérose. L'activation de la lipooxygénase est un évènement important de la phase d'initiation des lésions (figure 30) (4) (111).

Mais les RL contribuent aussi à la formation de la plaque d'athérome et ainsi à la progression de la lésion athéromateuse. En effet, en altérant profondément la membrane cellulaire (attaque des phospholipides et des protéines qui les constituent), les RL entraînent la mort des cellules avec par conséquent mise à nu du collagène. De plus, les peroxydes lipidiques et les enzymes relargués dans le milieu extracellulaire induisent des lésions de l'endothélium avec également une mise à nu de collagène sous jacent, sur lequel adhèrent et s'agrègent les plaquettes. Lors de l'agrégation, les plaquettes relâchent le TXA₂, puissant vasoconstricteur, et le PDGF. Ce dernier, avec d'autres produits du métabolisme de la lipooxygénase, tels les HETEs et les leucotriènes, contribue à la mitogénèse des cellules de l'endothélium et du muscle lisse (figure 31) (117). Il est important de noter qu'en phase d'ischémie, l'apport insuffisant en oxygène provoque des perturbations cellulaires encore réversibles, mais au cours de la reperfusion aura lieu une production intense de RL qui va accélérer la destruction des cellules ischémiées (39).

Figure 30: Action directe des RL (117)

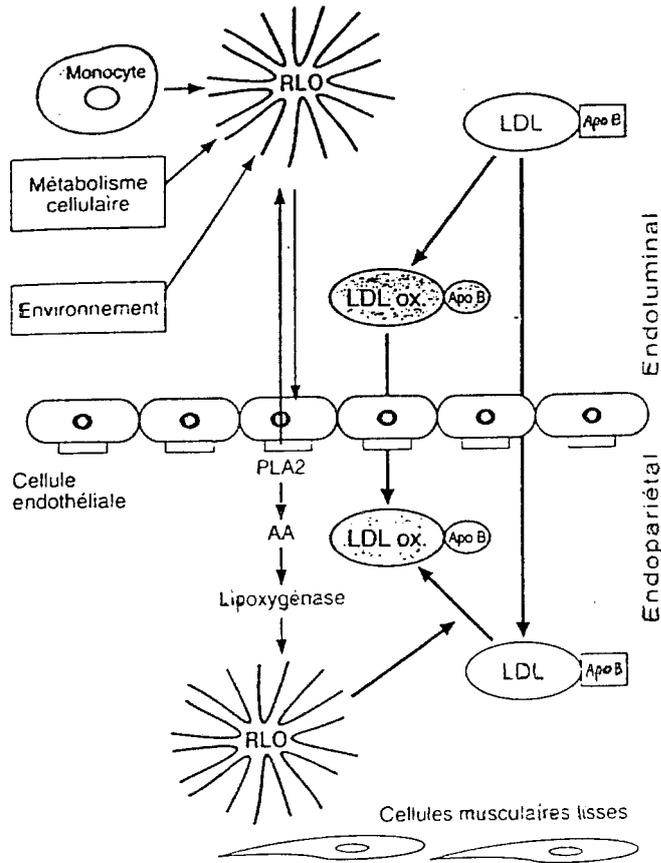
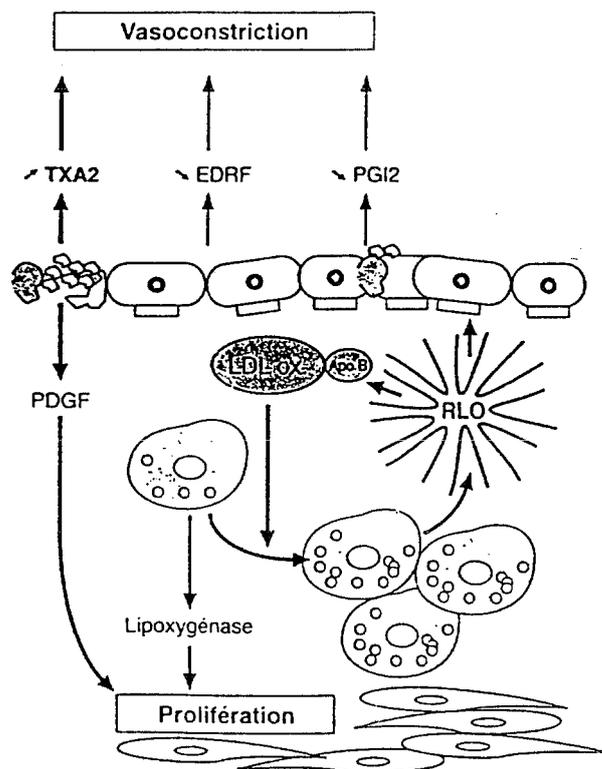


Figure 31: Mitogénèse des cellules de l'endothélium et du muscle lisse (117).



Pour visualiser *in vivo* et en temps réel la formation de thrombi par les RL, l'équipe du Dr Douremepuich (faculté de pharmacie à Bordeaux) a mis au point un nouveau modèle expérimental permettant la formation de RL par réaction photochimique. Ce modèle expérimental comporte un microscope inversé équipé d'une lampe à vapeur de mercure qui permet la trans-illumination de la préparation. Le spectre de raie de cette lampe traverse un filtre rouge pour sélectionner les longueurs d'ondes. Ce modèle est complété par une caméra reliée à un moniteur. Une solution de rose Bengale est administrée par voie intraveineuse. L'illumination à une longueur d'onde de 546 nanomètres provoque, par réaction, la production de RL à partir du rose Bengale. Les résultats de l'expérimentation sont les suivantes:

-- Dans une artériole soumise à une illumination de 5 secondes des agrégats plaquettaires se forment en quelques secondes. La réaction est explosive. Le flux persiste malgré un début de thrombose.

-- Dans une artériole soumise à une illumination de 10 secondes les agrégats plaquettaires sont beaucoup plus importants. Ils entraînent une stase une minute trente secondes après le début de l'illumination. Vingt secondes plus tard, le flux se rétablit lentement. Dans l'environnement proche, le flux persiste, malgré la présence d'importants agrégats plaquettaires.

-- Une artériole soumise à une illumination de 15 secondes est totalement thrombosée avant la fin de l'illumination. Dans les veines à proximité se forment d'importants agrégats plaquettaires dont certains embolisent.

-- Dans une veine illuminée pendant 15 secondes, une forte thrombose apparaît en cours d'illumination, entraînant un début de stase veineuse. La prolifération des agrégats plaquettaires provoquent un net rétrécissement de diamètre de la veine.

-- En pratiquant une illumination de façon plus large sur une veinule et une artériole très proche l'une de l'autre, la veinule conserve un léger flux sanguin, l'artériole étant totalement obstruée. Une dérivation se met en place: le flux de l'artériole est dévié vers un capillaire d'un diamètre beaucoup plus faible, qui va se déverser dans la veine illuminée où se produisent des phénomènes d'embolisation.

Ce nouveau modèle expérimental montre donc que les RL entraînent la formation de thrombi essentiellement formés de plaquettes. Un antiagrégant plaquettaire tel que l'aspirine n'inhibe pas leur formation, alors qu'elle inhibe celle d'un thrombus dû à une lésion mécanique ou physique de la paroi vasculaire. L'héparine, quant à elle, inhibe partiellement l'effet de ces RL dans la formation du thrombus. Ceci pose le problème des mécanismes d'agrégation plaquettaire. Des traitements pourraient être mis au point à partir de ces résultats, notamment chez les patients recevant un traitement thrombolytique pour un caillot coronaire, dont la lyse entraîne un syndrome de reperfusion

avec génération de RL et parfois une seconde obstruction. Cette situation clinique grave justifie le développement de modèles expérimentaux de thrombose, tels que celui-ci, pour la recherche de substances antithrombotiques à activité anti-radicalaire.

Par ailleurs, il semble que les RL pourraient activer les leucocytes qui synthétisent et libèrent des cytokines, favorisant ainsi le développement de micro-caillots sur la zone lésée. Ces cytokines rendent les cellules endothéliales plus sensibles à l'action destructrice des globules blancs. De plus, elles permettent aux leucocytes de mieux adhérer à l'endothélium en induisant la synthèse et l'expression de molécules de surface, à la fois au niveau des cellules endothéliales et des leucocytes (39).

b)- Production d'autres molécules radicalaires

Dans les hypercholestérolémies, la production de O_2^- est très augmentée (110). Ainsi, le peroxynitrite $ONOO^-$, produit par l'action de l'oxygène O_2^- sur le NO, a été récemment défini comme étant un puissant oxydant (28) et un médiateur potentiel de lésions vasculaires (121). En effet, il a été suggéré que le $ONOO^-$ mais aussi le O_2^- et le NO ont un rôle dans l'initiation et la progression des lésions athéromateuses (31), et participent aux effets délétères sur la vasodilatation. Le taux de $ONOO^-$ est déterminé par la concentration de NO et O_2^- qui reste faible dans les conditions normales. Par contre, de nombreux processus pathologiques s'accompagnent d'une augmentation de O_2^- et NO, et entraîne une formation anormale de $ONOO^-$; c'est le cas lors de processus inflammatoires où les polynucléaires neutrophiles libèrent de grandes quantités de O_2^- qui interagit avec le NO libéré par les cellules endothéliales (11).

c)- Action par l'intermédiaire des LDL oxydées

Les RL de l'oxygène induisent l'oxydation des lipoprotéines de faible densité (29) (42). En effet, les LDL sont exposées aux RL de l'oxygène tant dans les tissus que dans la circulation. Une partie des LDL pourrait subir une oxydation dans le sang. Néanmoins, selon certains auteurs, ce phénomène aurait peu d'influence sur la pathogénie de l'athérosclérose, car les lipides modifiés seraient rapidement éliminés de la circulation par le foie. C'est après avoir infiltré l'intima que les LDL subiraient l'essentiel de l'attaque radicalaire (32) (160).

Selon le degré d'insaturation de la structure acylée lipidique, la peroxydation conduit à la formation d'hydrolipopéroxydes instables qui sont à l'origine de dérivés réactifs tels que les aldéhydes (dialdéhyde malonique (MDA)),

4-hydroxynonéal (4-HNA)). Ces aldehydes produits au sein même des LDL réagissent avec les groupements aminés, en particulier avec les dérivés lysine et arginine (acides aminés basiques) de l'apoprotéine B 100, et sont responsables des modifications structurales des LDL oxydées (14) (75).

Les LDL modifiées diffèrent des LDL natives par leurs mobilités électrophorétique, leur densité, leur composition en phospholipides (diminution du taux des esters de cholestérol et des phospholipides, augmentation de la concentration en cholestérol libre et en protéines). De ces altérations structurales découlent de nouvelles propriétés qui sont à l'origine de l'accumulation des LDL modifiées dans les lésions endopariétales d'athérosclérose. En effet, les LDL ainsi modifiées ne sont plus alors reconnues par les récepteurs des LDL, mais par le récepteur scavenger lorsque 30 % des résidus lysine ont réagi. L'oxydation des LDL serait donc la première anomalie de la cascade pathogénique menant à la constitution de la plaque athéromateuse (115) (117) (156).

La principale substance toxique contenue dans les LDL oxydées est le 7 β hydroperoxycholestérol. La présence de cet oxystérol a été formellement démontrée dans les lésions athéromateuses (23).

Tout d'abord, les LDL oxydées, et à un moindre degré les MM-LDL, exercent un effet toxique sur les cellules en culture (41). La cytotoxicité observée sur les cellules endothéliales est particulièrement importante puisque l'atteinte de l'endothélium vasculaire constitue l'un des trois événements intervenant dans la formation de la plaque d'athérome (les deux autres étant la prolifération cellulaire au sein de l'intima artérielle et l'infiltration lipidique). La cytotoxicité des LDL oxydées aurait pour origine la partie lipidique (lysolécithines, dérivés d'oxydation des acides gras et oxystérols) de la lipoprotéine, la charge négative de ces LDL modifiées constituant également un élément important à considérer. Cette cytotoxicité des LDL oxydées impliquerait leur liaison (suivie ou non d'une internalisation) à des récepteurs spécifiques ou une simple interaction membranaire. Deux mécanismes semblent impliqués dans la cytotoxicité des LDL modifiées; d'une part, une peroxydation rapide des lipides cellulaires, et d'autre part, une augmentation retardée et soutenue du calcium ionisé cytosolique, aboutissant à une dysrégulation de l'activation des enzymes calcium dépendantes ainsi qu'à des changements morphologiques (contraction cellulaire, altération du cytosquelette, fragmentation de l'ADN) entraînant la mort cellulaire par apoptose et nécrose (50).

L'influence des LDL oxydées sur la prolifération cellulaire est également très discutée. Pour Korugi *et al*, leur toxicité se traduirait par une diminution de la prolifération cellulaire, alors que pour Guyton *et al*, elle n'induirait pas de

modifications de la synthèse d'ADN. Les composés des LDL oxydées bloquant la synthèse d'ADN ne serait pas les même que ceux ayant une action cytotoxique (32).

De plus, l'accumulation des LDL oxydées retentit sur le cytosquelette des cellules endothéliales et contribue à ce qu'elles ne soient plus jointives, découvrant alors les espaces sous-endothéliaux avec macrophages et tissu conjonctif, et mettant en présence plaquettes et fibres de collagènes. Les processus d'adhésion et d'activation des plaquettes surviennent alors avec décharge de PDGF et prolifération des CML complétant ainsi la constitution de la plaque d'athérome (95).

In vivo, la cytotoxicité des LDL modifiées sur les cellules endothéliales favoriserait le passage de monocytes et d'autres constituants plasmatiques dans l'intima artérielle et contribuerait ainsi à l'accélération de la formation des stries lipidiques. En effet, les LDL oxydées ainsi que les MM-LDL diminuent l'efficacité de l'endothélium en tant que barrière perméable sélective aux composants plasmatiques, et jouent un rôle actif dans le recrutement et l'adhésion des monocytes circulants aux cellules endothéliales. Expérimentalement, le traitement des cellules endothéliales in vitro avec des MM-LDL entraîne une augmentation de l'adhésion des monocytes aux cellules endothéliales, ainsi que la production de la protéine MCP-1 (7) (27). En effet, les LDL oxydées possèdent une action chimiotactique directe mais induisent aussi la synthèse d'une protéine chimiotactique spécifique des monocytes (protéine MCP-1) par les trois types cellulaires de la paroi artérielle, les cellules endothéliales, et à un moindre degré les CML et les macrophages.

Les LDL oxydées favorisent l'adhésion et la migration transendothéliale de tous les leucocytes (90) en induisant l'expression des molécules d'adhésion VCAM 1 (impliquée dans l'adhésion et l'activation spécifique des monocytes) (109) et l'ELAM 1 (liant tous les leucocytes et étant impliquée dans la première phase de recrutement des leucocytes aux sites inflammatoires) par les cellules endothéliales. La capacité des LDL oxydées à augmenter la liaison des monocytes à l'endothélium passerait également par un mécanisme non élucidé, indépendant de la production par les cellules endothéliales de ces molécules d'adhésion. Les MM-LDL favorisent l'adhésion des monocytes aux cellules endothéliales (mais pas les lymphocytes ni les polynucléaires neutrophiles) par induction d'une molécule d'adhésion différente des molécules ICAM 1 et VCAM 1, et n'ayant pas encore été identifiée (49) (84).

Les LDL oxydées modifient aussi la synthèse de certains médiateurs par la cellule endothéliale. En effet, les LDL oxydées et les MM-LDL perturbent à la fois l'état de tension des vaisseaux et la structure de la paroi artérielle en modifiant la production de médiateurs vasoactifs tels que Et1, PGI2, EDRF par les cellules endothéliales. Elles possèdent par ailleurs une action directe sur le

muscle lisse (55). Les effets des LDL oxydées sur le tonus vasculaire ont été encore récemment étudiés. En effet, un traitement de cellules endothéliales en culture avec des LDL oxydées ou lysophosphatidyl choline (un lipide dont la synthèse augmente en présence de lipoprotéines oxydées) entraîne une altération de la libération de NO. Pour certains auteurs (21) (73), les LDL natives et les LDL oxydées diminueraient la vasodilatation en inactivant le NO après son relargage par les cellules endothéliales, mais seraient sans action sur sa production par les cellules endothéliales. Pour Yokoyama *et al* (161), seules les LDL oxydées exerceraient cette action. Enfin, pour d'autres auteurs (143), les LDL oxydées inhiberaient la vasodilatation des artères en diminuant la production de NO par les cellules endothéliales, soit en altérant la membrane cellulaire par le biais de leurs lysolécithines, ce qui entrainerait un dysfonctionnement des récepteurs spécifiques des agonistes vasodilatateurs, soit en diminuant la disponibilité en substrat (L arginine). Le relargage stimulé de NO, contrairement à son relargage basal, est modifié chez les patients hypercholestérolémiques et il a été démontré (18) que le déficit du système NO était le principale responsable de la réponse diminuée aux vasodilatateurs dépendant de l'endothélium (alors que le facteur hyperpolarisant dérivé de l'endothélium et relargué par l'endothélium en réponse à l'acétylcholine n'est pas modifié). Plusieurs mécanismes pourraient expliquer cette anomalie du système NO chez des patients hypercholestérolémiques: baisse de la disponibilité en substrat, perturbation du signal de transduction intracellulaire depuis le récepteur membranaire jusqu'à la NO synthase, dysfonctionnement de la NO synthase (106) ou inactivation du NO après son relargage (32).

Il a été démontré que l'incorporation d'une forte concentration en cholestérol dans la membrane des cellules endothéliales entraîne une diminution de l'activité de la NO synthase en produisant des amas lipidiques. Inversement, l'incorporation d'une faible concentration en cholestérol entraîne une augmentation de l'activité de la NO synthase en augmentant la fluidité des lipides environnant l'enzyme (31).

Par ailleurs, les propriétés antithrombotiques de l'endothélium vasculaire sont altérées. En effet, les LDL oxydées et les MM-LDL font passer l'endothélium d'un état antithrombotique à un état prothrombotique en perturbant sa participation aux différentes étapes du système hémostatique:

- elles activent la coagulation en stimulant la synthèse du facteur tissulaire par les cellules endothéliales et en diminuant l'expression de thrombomoduline à la surface des cellules endothéliales, ce qui diminue l'activation de la protéine C;
- elles inhibent la fibrinolyse en augmentant la synthèse de l'inhibiteur 1 de l'activateur du plasminogène (PAI-1) par les cellules endothéliales et en diminuant la libération d'activateur tissulaire du plasminogène;

-- elles favorisent l'agrégation plaquettaire en perturbant le système NO (4) (155).

Enfin, les LDL oxydées interviennent dans la cascade arachidonique et modifient la synthèse des eicosanoïdes. En effet, les LDL oxydées, comme les LDL natives à forte concentration, diminuent la synthèse des prostaglandines (caractérisées par leurs propriétés anti-inflammatoires), et augmentent celle des leucotriènes et des acides hydroxyeicosatétraénoïques (médiateurs pro-inflammatoires). Les eicosanoïdes constituant les messagers intracellulaires de nombreux facteurs de croissance et cytokines, la perturbation de leur synthèse a des conséquences importantes sur la progression de l'hyperplasie intimale et le dépôt de cholestérol estérifié (32).

III.2.2- Les facteurs hémodynamiques

Les contraintes mécaniques liées à l'écoulement sanguin et à la pression ont été associées à la pathogénie de l'athérosclérose chez l'homme (113). La localisation préférentielle des plaques au niveau des ostia, des bifurcations et des courbures des grosses artères a conduit à l'hypothèse que les modifications hémodynamiques qui accompagnent les accidents de géométrie vasculaire pouvaient favoriser le développement des lésions intimales (15). Les facteurs suivants ont été proposés à l'origine de la localisation des lésions: l'augmentation de la vitesse sanguine et des contraintes de cisaillement pariétales, ou au contraire les faibles vitesses et les faibles contraintes de cisaillement, la séparation de flux, l'apparition de turbulence et les modifications de vitesse et de direction du débit sanguin. Branchements et courbures sont aussi associés à des modifications de la distribution des contraintes de tension pariétale. Ces forces influencent le métabolisme de la paroi artérielle et correspondent à des modifications locales de l'épaisseur, de la composition, de l'organisation, et de la compliance du mur artériel; on peut donc comprendre qu'elles interviennent dans la propension de tel ou tel territoire et favorisent le développement des lésions athéroscléreuses.

Certaines artères ou certains segments artériels sont plus souvent le siège de plaques athéromateuses; il en est ainsi pour le segment proximal de l'artère carotide interne, les artères coronaires, l'aorte distale et les artères des membres inférieurs. D'autres vaisseaux comme les artères pulmonaires, rénales, mésentériques et mammaires interne, de même que l'aorte thoracique sont dans une large mesure épargnés malgré la présence de courbures et de bifurcations. De plus, malgré l'incidence élevée des artères à haut risque, il existe d'importantes différences individuelles dans l'extention et l'expression clinique des lésions dans chacun de ces territoires. Ainsi, des patients porteurs

d'une maladie coronaire sévère peuvent ne présenter qu'une atteinte très discrète de la bifurcation carotidienne, alors que d'autres se présentant avec des lésions carotidiennes symptomatiques n'ont que peu ou pas d'évidence clinique d'une maladie coronaire. L'atteinte sélective de certains vaisseaux, et les discordances observées dans l'atteinte respective des différents territoires exposés chez un même individu, ont aussi été attribuées aux différences locales de débit et de configuration géométrique.

III.2.2.1- Ecoulements sanguins et contraintes de cisaillement

a)- Généralités (17) (145)

Pour un débit sanguin donné, la vitesse moyenne du sang dans un vaisseau rectiligne sans bifurcation, soumis à un gradient de pression donné, est déterminée par sa surface de section:

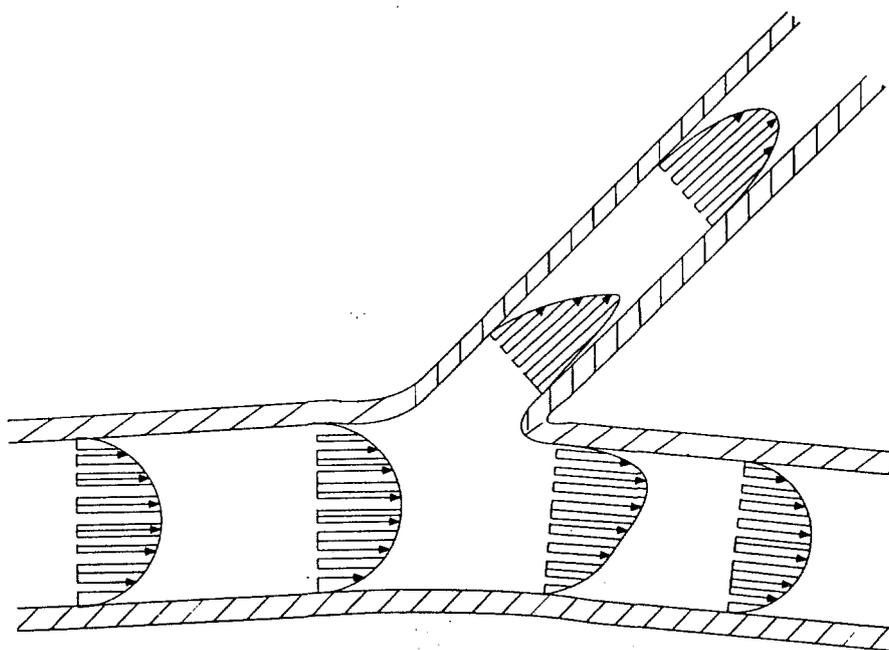
$$V = Q/S$$

où V est la vitesse du sang (longueur/temps),
Q est le débit sanguin dans le vaisseau (volume/temps) et
S la section orthogonale de ce vaisseau (surface).

Pour un débit sanguin donné, la vitesse du sang est d'autant plus grande que le calibre vasculaire est petit. A l'inverse, un élargissement du vaisseau entraînera, toujours en débit constant, une diminution de la vitesse sanguine.

En raison des forces de frottement du sang sur l'endothélium vasculaire et des forces de frottement interne du sang, liées à la viscosité, la vitesse n'est pas uniforme dans la lumière d'une artère: elle est plus élevée au centre du courant sanguin qu'à l'interface sang-endothélium. Le gradient des vitesses du centre à la périphérie est symétrique tant que le vaisseau présente une symétrie radiale et axiale, c'est à dire qu'il n'existe ni rétrécissement ni constriction et que le vaisseau n'est le siège ni de courbure ni de bifurcation. Quand il existe un rétrécissement dissymétrique ou une bifurcation, le profil de vitesse, c'est à dire la distribution des vitesses dans la lumière, est modifiée et n'est plus le même dans toutes les directions. Quand le vaisseau est de nouveau rectiligne au delà d'une bifurcation ou d'une courbure, la symétrie du profil de vitesse est restaurée (figure 33).

Figure 33: Profil de vitesse sanguine au niveau d'un embranchement (145).



Dans le cas d'un vaisseau rectiligne et de section régulière parcourue par un débit constant relativement faible, l'écoulement sanguin est laminaire, c'est à dire qu'il se fait selon des lignes de contact parallèles stables. Dans certaines circonstances, l'écoulement n'est plus laminaire, unidirectionnel: il peut se former des trajets complexes, comme des tourbillons, particulièrement au niveau des points de branchements (bifurcation artérielles) et après les sténoses. Le débit peut même devenir transitoirement rétrograde. De tels profils ne sont pas nécessairement générateurs de turbulences, car celle-ci implique des mouvements aléatoires des particules au sein de l'écoulement. Les conditions qui déterminent l'aspect laminaire ou turbulent d'un écoulement sont fonction de la vitesse du sang (v exprimé en cm/s), du diamètre du vaisseau (d en cm), de la viscosité sanguine (μ en Poise) et de la masse volumique du sang (ρ en g/cm³). Le nombre de Reynolds (Re) est un nombre sans dimension qui exprime l'importance relative des forces d'inertie par rapport aux forces visqueuses. Il renseigne sur la stabilité de l'écoulement:

$$Re = vdp / \mu$$

Dans un système donné, un nombre de Reynolds qui dépasse une certaine valeur est prédictif d'un écoulement turbulent: en effet, si Re est inférieur à 2300, l'écoulement est laminaire, si Re est supérieur à 2300, il peut devenir turbulent. Dans la quasi totalité du réseau vasculaire, Re est très inférieur aux valeurs critiques; c'est le cas lorsque le calibre vasculaire est très petit (artérioles et capillaires) ou lorsque la vitesse sanguine est faible (veinules et veines); Re est inférieur à 1 dans la microcirculation et dans la circulation veineuse. Dans les conditions physiologiques, l'écoulement n'est turbulent que dans les premiers centimètres de l'aorte thoracique et pendant l'éjection systolique. Les modifications importantes ou brutales de géométrie qui caractérisent les sténoses sévères, les bifurcations, l'entrée dans les collatérales, les angles ou autres obstacles à l'écoulement, peuvent être à l'origine d'instabilités localisées.

Lorsque le sang s'écoule, il exerce une force de frottement à la surface endothéliale. Cette force se traduit par une contrainte dite de cisaillement (τ en dynes/cm²) à la paroi vasculaire qui est définie comme le produit de la viscosité du sang et du gradient de vitesse sanguine mesuré au niveau de la paroi:

$$\tau = \mu \times dv/dr$$

où τ est la contrainte de cisaillement,
 μ est la viscosité sanguine,
 v sa vitesse,
 r la distance radiale,
 dv/dr représente le taux de cisaillement.

Dans le cas d'un écoulement laminaire (où le profil de vitesse sanguine est parabolique), on peut remarquer que le rayon intervient au dénominateur à la puissance 3; ainsi, de petites modifications de diamètre peuvent entraîner des modifications importantes des contraintes de cisaillement pariétales.

$$\tau = 4\mu Q / \pi r^3$$

b)- Cellules endothéliales et contraintes de cisaillement (17) (35)
 (145)

◆ Contraintes de cisaillement élevées

L'hypothèse du rôle primordial de la rupture de la continuité endothéliale dans l'initiation du processus athérogène a suggéré que les contraintes de cisaillement élevées pouvaient en être l'une des conditions étiologiques. Dans les conditions physiologiques, la contrainte de cisaillement moyenne à laquelle est soumise la surface endoluminale vasculaire est remarquablement constante et proche de 15 dynes/cm², quelle que soit la partie du réseau vasculaire considérée: artériel, capillaire ou veineux. Une augmentation de 50 % de la contrainte de cisaillement s'accompagne de modifications sensibles de la morphologie et des métabolismes des cellules endothéliales.

* Modifications morphologiques

Des études expérimentales ont en effet montré que la contrainte de cisaillement transmise à l'endothélium par le courant sanguin tend à déplacer l'endothélium et la couche intimale dans la direction de l'écoulement. De plus, les contraintes de cisaillement supérieures à 400 dynes/cm² peuvent léser l'endothélium et détacher les cellules endothéliales. Le fait que l'orientation de ces cellules soit dépendante de la force de cisaillement, et que les cellules soient généralement alignées dans la direction de l'écoulement, a aussi été interprété comme un argument en faveur du rôle de ces forces dans la déformation et le dommage de l'endothélium artériel in vivo.

* Modifications métaboliques

A coté de ces adaptations morphologiques, la quantité et la nature de nombreuses substances produites par les cellules endothéliales sont modifiées par les contraintes de cisaillement auxquelles elles sont soumises. Il s'agit en général d'une modulation sélective de certains facteurs endothéliales déjà plus ou moins exprimés dans les conditions physiologiques (108). Les principales substances libérées par l'endothélium sous l'action des modifications des contraintes de cisaillement sont énumérées dans le tableau (figure 34). La libération de l'EDRF et de prostaglandines comme la PGI₂ par les cellules endothéliales est très augmentée avec le flux sanguin, entraînant une relaxation du muscle lisse sous-jacent et une augmentation du diamètre vasculaire. On a récemment démontré que la sécrétion d'endothéline, puissant vasoconstricteur d'origine endothéliale, est diminuée dans le cas de contraintes de cisaillement élevées.

Les mécanismes de transduction entre un stimulus mécanique (contrainte de cisaillement) et les réponses biochimiques de la cellule endothéliale ne sont pas encore bien comprises. Il a été démontré qu'une augmentation des contraintes entraîne, sur des cellules endothéliales isolées en culture, une hyperpolarisation de leur membrane cellulaire liée à l'activation des canaux potassiques. On suppose que l'entrée de calcium ionisé dans la cellule endothéliale dépend pour une grande part du potentiel transmembranaire. L'augmentation de ce potentiel induite par les contraintes de cisaillement augmenterait le potentiel moteur du Ca²⁺, provoquant une accumulation du calcium intracellulaire dans la cellule endothéliale et une modification de ces fonctions sécrétoires (libération d'EDRF, de prostaglandines et de PGI₂, etc...). Cette interprétation est confortée par des expériences montrant d'une part l'absence de canaux de calcium "voltage-dépendants" dans les cellules endothéliales et montrant d'autre part que de fortes concentrations extracellulaires de potassium ionisé diminuent l'entrée de calcium dans ces mêmes cellules endothéliales. Des travaux suggèrent que de l'ATP peut être libérée par les cellules endothéliales soumises à des fortes contraintes de cisaillement et pourrait intervenir dans l'augmentation du calcium intracellulaire.

Figure 34: Principaux effets d'une augmentation des contraintes de cisaillement sur les cellules endothéliales en culture (145).

	EFFET	DELAI
Fonctions générales		
morphologie	alignement et élongation	24-48 h
fibres d'actine	formation et alignement	3 h
pinocytose	augmentée	2 h
uptake de LDL	légèrement augmenté	24 h
canaux cationiques	activés	secondes
synthèse de DNA	flux laminaire : pas d'effet	
synthèse de DNA	flux turbulent : stimulée	
Synthèses protéiques et sécrétions		
tPA	augmentée	4-24 h
endothéline	diminuée	24 h
PAI-1	pas d'effets	
fibronectine	légèrement diminuée	
Niveau d'ARNm		
tPA	augmenté	24 h
endothéline	diminué	24h
bFGF	pas d'effets	
glycéraldéhyde 3-phosphate		
deshydrogénase	pas d'effets	24 h
Métabolisme de l'acide arachidonique		
synthèse de PGI2	très augmentée	5 min
synthèse de PGF2a	diminuée	30 min
uptake d'acide arachidonique	augmentée	0,5 à 4 h
Seconds messagers		
inositol 3-phosphate	augmenté	30 s
calcium intracellulaire	augmenté	< 5 s
AMP cyclique	augmenté	
diacylglycérol	augmenté	

◆ Contraintes de cisaillement faibles

* Modifications de la perméabilité

Les mécanismes par lesquels les faibles contraintes de cisaillement pariétales peuvent favoriser l'athérogénèse restent inconnus. Cependant, les études visualisant l'écoulement dans les modèles à l'échelle de bifurcation carotidienne ont montré que le transport de particules à travers la paroi était fonction de la vitesse du flux sanguin. Ainsi, le temps d'exposition de l'endothélium aux lipoprotéines athérogènes et/ou aux substances qui favorisent l'entrée et l'accumulation des particules athérogènes dans l'intima serait augmentée dans les régions de faibles contraintes de cisaillement plus sensibles à l'athérogénèse.

On considère en effet, que les cellules circulantes (monocytes, thrombocytes et cellules granuleuses) jouent un rôle dans l'induction lésionnelle; l'accumulation de ces cellules à la surface de l'endothélium, peut être affectée par la vitesse de contrainte pariétale. Un faible taux de contrainte favorise la margination et l'attachement de ces éléments à la paroi. Les monocytes peuvent entrer dans l'intima, capter les lipides et regagner le courant sanguin. Les plaquettes et les granulocytes élaborent des substances qui interagissent avec l'endothélium pour modifier la perméabilité et la thrombogénicité, et induire la prolifération et la contraction des CML. La perméabilité est donc accrue dans ces territoires comme le montre la pénétration élevée dans l'intima de colorants liés à l'albumine. De plus, un régime d'écoulement complexe ou inversé peut distendre les jonctions entre les cellules endothéliales et faciliter la pénétration de certains agents, favorisant ainsi l'initiation ou l'accélération du processus athérogène. Puisque le renouvellement endothélial est augmenté dans les régions où se développe préférentiellement l'athérosclérose, on a suggéré que, comme dans les régions de réparation endothéliale après dénudation, les jonctions intercellulaire à ce niveau étaient "lâches". La présence d'ouvertures pourrait favoriser l'entrée sélective dans la paroi artérielle de composants plasmatiques athérogènes comme les lipoprotéines de faibles densité.

* Modifications métaboliques

Il est possible que les faibles contraintes de cisaillement modifient aussi le métabolisme des cellules endothéliales. Le ralentissement du transport des érythrocytes serait responsable d'un certain degré d'hypoxie dans ces territoires. Le ralentissement de l'arrivée des nutriments, comme la réduction de l'élimination des produits du métabolisme de la surface luminale, pourraient interférer avec l'élaboration et la sécrétion des substances régulatrices de la vasoactivité, de la coagulation ou de la perméabilité.

c)- Sites de formation des plaques athéroscléreuses (17)

Les régions d'écoulement unidirectionnel de fortes contraintes de cisaillement où les cellules sont alignées dans la direction de l'écoulement, tendent à être épargnées, alors que les régions où les cellules ne sont pas alignées, qui sont probablement le siège de faibles contraintes de cisaillement pariétales, sont des régions à haut risque. En effet, des études hémodynamiques utilisent des modèles de bifurcation carotidienne humaine en écoulement stationnaire, et la corrélation des résultats avec des vaisseaux fixés sous une pression contrôlée, ont montré que l'épaississement intimal et la formation de plaques athéroscléreuses siégeaient principalement sur la paroi externe du sinus de l'artère carotide interne. L'atteinte la plus marquée se situe là où les contraintes de cisaillement sont les plus faibles, dans la région de séparation de flux. La paroi vasculaire tend à être épargnée dans la zone de division, là où les contraintes de cisaillement sont les plus élevées. Le bord proximal est une région de décollement à l'écoulement et de faibles contraintes, alors que l'éperon distal est le siège de contraintes pariétales plus importantes: le ralentissement du flux sanguin induit par un obstacle à l'écoulement veineux favorise l'apparition de lésions athéromateuses dans l'artère rénale, habituellement épargnée, du lapin sous régime hypercholestérolémique.

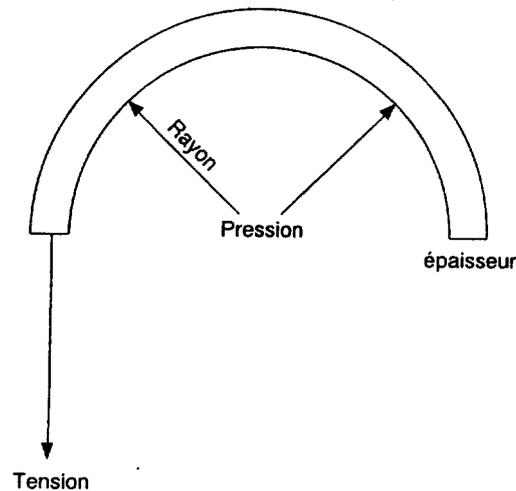
Un certain degré d'épaississement intimal peut toutefois s'observer le long de l'éperon. Bien que moins importante que les lésions observées sur les parois latérales, cet épaississement paraît précéder ces dernières. L'épaississement intimal, observée dans une telle région de division de flux aux fortes contraintes de cisaillement peut être considéré comme une réaction précoce, relativement lente et limitée, et peut être associée à l'augmentation des cellules qui accompagnent la variation de vitesse du sang et aux modifications de tension pariétale liées à l'augmentation de diamètre du vaisseau avec la croissance.

III.2.2.2- Pression et tension pariétale

a)- Généralités (17) (145)

La force de distension due à la pression intraluminale exerce sur la paroi vasculaire des forces perpendiculaires au revêtement endothéliale. Elle peut être considérée comme une force maintenant le vaisseau ouvert et est compensée par des forces intrapariétales radiales et tangentielles (dans les directions longitudinales et circonférentielles) exercées par les différents éléments de cette paroi et s'opposant aux effets de distension de la pression sanguine (figure 35).

Figure 35: Représentation de la tension pariétale (145).



La tension tangentielle ou circonférentielle s'exprime par la loi de Laplace qui prend en compte tension, pression, rayon et épaisseur:

$$T = Pr / h$$

où T est la tension (dynes/cm²),
 P est la pression (dynes/cm²),
 r est le rayon (cm),
 h est l'épaisseur de la paroi (cm).

La relation qui existe entre la tension circonférentielle et la déformation du vaisseau lorsque la pression augmente dépend de la géométrie et des caractéristiques élastiques de la paroi. L'élastine et le collagène sont les composants structuraux principaux de la paroi vasculaire qui déterminent ses propriétés mécaniques. En effet, l'association étroite qui existe entre collagène et élastine dans la paroi donne un module d'élasticité plus faible que celui qui résulterait d'une structure purement collagène et plus élevé que celui qui résulterait d'une structure purement élastique. L'élastine est très distensible alors que les fibres de collagène le sont peu.

Les effets de la pression de distension peuvent être atténués ou modifiés par les tissus interstitiels et périadventiciels qui peuvent limiter les mouvements du vaisseau en fonction de la densité et de la rigidité de ces tissus. Par endroit, au niveau des orifices de branches, des bifurcations, des courbures, les contraintes circonférentielles peuvent atteindre des valeurs très élevées. La tension pariétale tend aussi à modifier la longueur du vaisseau quand la pression varie et peut altérer la configuration des courbures et des bifurcations.

b)- Cellules endothéliales et HTA

L'hypertension est étroitement associée à l'athérosclérose et il existe des preuves, tant chez l'homme que dans les modèles expérimentaux, d'une relation entre pression et localisation des plaques athéroscléreuses. En général, les études autopsiques ont montré que l'HTA est associée à une athérosclérose à la fois plus étendue et plus sévère; même si cet effet interesse surtout les localisations habituelles de l'athérosclérose, des lésions peuvent apparaître en cas d'élévation de la pression sanguine dans certaines artères habituellement épargnées par la maladie. L'atteinte des artères pulmonaires en cas d'HTA pulmonaire en est un exemple caricatural, de même que le développement de lésions intimaux en amont d'une coarctation de l'aorte thoracique. Cependant, la survenue d'une athérosclérose sévère chez des sujets cliniquement normotendus et le fait que les vaisseaux soient habituellement épargnés en aval des sténoses même en cas d'élévation de la pression artérielle, indiquent que, si l'HTA peut potentialiser ou accroître l'athérogénèse, elle n'est pas un cofacteur nécessaire ou même un facteur incontournable quand elle est présente.

De plus, l'hypertension et l'augmentation du diamètre élèvent aussi la tension pariétale. Au cours du cycle cardiaque, des vaisseaux comme les artères coronaires devraient être soumis à des oscillations plus importantes et plus complexes de la tension pariétale que les artères viscérales en raison des variations cycliques de pression qui caractérisent la circulation coronaire. La distribution présumée des tensions tangentiels et leurs oscillations correspondent dans ces territoires à la fois à l'épaississement intimal et à une prédisposition à l'athérogénèse. De nombreux travaux ont montré qu'il y avait un rapport direct entre la contrainte circonférentielle à laquelle la paroi est soumise et la structure pariétale. Lorsque la contrainte augmente, on constate une hypertrophie du muscle lisse et une augmentation du contenu en collagène et en élastine. A l'inverse, lorsque la contrainte circonférentielle diminue, on observe une atrophie de la paroi.

Plusieurs équipes ont étudiées les effets de divers modèles d'HTA sur l'endothélium vasculaire (8). Parmi les variables étudiées figurent les modifications de la morphologie, de la perméabilité, de la réplication et de la densité cellulaire. La plupart des études ont porté sur l'aorte de rat ou de lapin.

Dans l'aorte de rat adulte normal, les cellules endothéliales forment une monocouche continue et contiennent les organelles cytoplasmiques. Elles sont connectées par de nombreuses jonctions intercellulaires, serrées et communicantes. L'endothélium est pratiquement imperméable lors d'une courte perfusion (5 mn) d'une relativement faible quantité d'un traceur macromoléculaire; le rythme de réplication cellulaire est très faible. Au cours d'une hypertension induite soit par ligature aortique, soit par néphrectomie unilatérale associée à une surcharge sodée, la morphologie des cellules endothéliales se modifient; les cellules bombent dans la lumière vasculaire et développent de nombreuses projections cytoplasmiques riches en microfilaments. La densité et le volume des cellules endothéliales sont augmentées. Les jonctions communicantes sont quantitativement normales mais paraissent peu organisées et de forme irrégulière chez les animaux hypertendus par rapport aux témoins. La densité des jonctions serrées est augmentées mais celles-ci paraissent discontinues. Ces modifications peuvent expliquer l'augmentation de perméabilité de l'endothélium.

Une autre hypothèse à cette augmentation a été suggérée: le revêtement endothéliale des vaisseaux de gros calibre peut libérer des prostaglandines, générer l'angiotensine II et synthétiser l'histamine. Chacune de ces hormones a été impliquée dans le contrôle de la perméabilité vasculaire. L'endothélium aortique en particulier a une aptitude à synthétiser l'histamine (histidine décarboxylase), qui paraît répondre aux stress hémodynamiques. Le mécanisme pourrait expliquer l'augmentation focale de la perméabilité aortique dans les territoire de contrainte hémodynamique accrue.

Les cellules endothéliales des animaux hypertendus contiennent en plus des organelles cytoplasmiques habituelles, des faisceaux de microfilaments bien développés semblable aux "stress fibers" présentent dans les cellules endothéliales en culture. Ces "stress fibers" peuvent être mis en évidence par des anticorps antiactine et antimyosine. Elles jouent un rôle probable dans l'adhésion cellulaire au substrat dans des conditions de stress hémodynamiques. Des aspects semblables sont retrouvés chez le rat nouveau-né, ainsi que dans l'endothélium en régénération après lésion endothéliale expérimentale. Ils sont par contre très rares dans l'endothélium aortique du rat adulte, à l'exception des zones de turbulence.

Le taux de renouvellement dans l'ensemble de l'endothélium est augmentée en réponse à une hypertension: en effet, la réplication des cellules endothéliales évaluée par l'index de marquage à la thymidine tritiée sur des préparations de

monocouches endothéliales, est très faible chez l'animal adulte normotendu et augmente pendant la phase précoce de l'hypertension; elle rejoint les valeurs de base en phase chronique de l'hypertension. La diminution de l'index de marquage entre la phase aiguë et chronique de l'hypertension pourrait être reliée soit à un phénomène d'adaptation progressive des cellules endothéliales à la situation pathologique, soit à un épuisement de leur capacité de renouvellement.

Certains changements structuraux et fonctionnels induits par l'HTA au niveau de l'endothélium aortique ont également été décrits dans des modèles testant chez l'animal des facteurs de risque de l'athérosclérose autre que l'HTA. En effet, une perméabilité augmentée de l'endothélium a été décrite chez le lapin en cas d'hypercholestérolémie, ainsi que sous l'effet de la nicotine. Une augmentation de la réplication des cellules endothéliales a été décrite en cas d'endotoxémie. Les résultats suggèrent que les observations faites sur l'endothélium aortique dans plusieurs modèles d'HTA peuvent être comparées aux autres situations pathologiques et illustrent comment les facteurs de risque de l'athérosclérose peuvent affecter la structure et l'intégrité de l'endothélium (17) (145).

En conclusion, les vaisseaux sanguins possèdent des mécanismes humoraux autocrines et/ou paracrines qui leur permettent de réagir immédiatement à des modifications hémodynamiques locales:

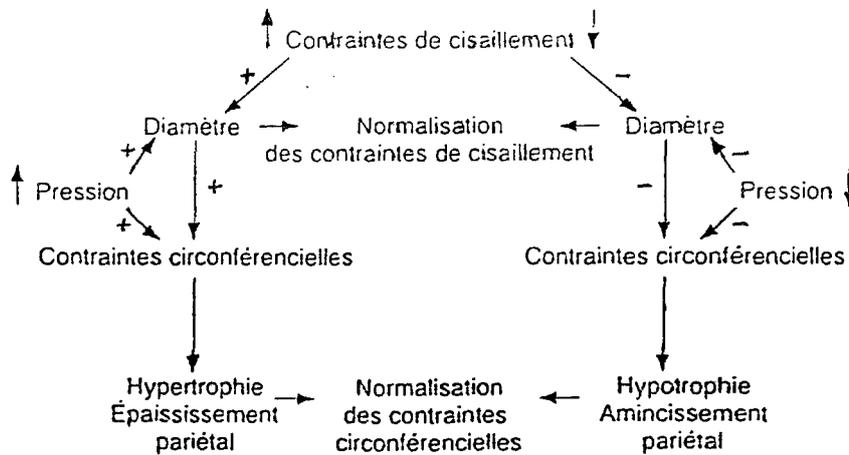
- les contraintes circonférentielles qui augmentent avec la pression: elles agissent tangentiellement sur la paroi et sont liées directement à la pression et aux caractéristiques morphométriques (diamètre, épaisseur) et morphologiques (ostium, branche, bifurcation, courbure) du vaisseau,
- les contraintes de cisaillement qui augmentent avec le débit: elles agissent dans la direction longitudinale à l'interface sang-endothélium et sont liées directement au profil de vitesse de l'écoulement.

Le sens général des différents mécanismes se fait vers une relaxation du muscle lisse artériel et, en conséquence, une augmentation du diamètre vasculaire donc une normalisation des contraintes de cisaillement. Cette dilatation entraîne une augmentation proportionnelle et immédiate de la contrainte circonférentielle (par augmentation du rayon à pression constante) et a pour conséquence à long terme une hypertrophie de la média dont le but est de normaliser la contrainte circonférentielle. Très schématiquement, une augmentation de pression et/ou une augmentation du débit sanguin dans un vaisseau entraînent une élévation de sa contrainte pariétale circonférentielle à l'origine d'un processus d'hypertrophie (figure 36). Il faut remarquer que la réponse structurale de la paroi artérielle à une modification des contraintes

circonférentielle affecte principalement la média alors que les variations des contraintes de cisaillement entraînent des modifications de dimension et de structure de l'intima.

Les modifications immédiates du tonus vasomoteur local provoquées par ces variations de contraintes tendent à normaliser ces dernières dans la plupart des cas. Si les variations de géométrie locale induites par les variations de tonus vasomoteur sont insuffisantes pour compenser les modifications des grandeurs mécaniques (contraintes), le phénotype des cellules vasculaires peut se modifier et provoquer des modifications locales de trophicité. Celles-ci, survenant à plus long terme (quelques jours à quelques semaines) tendent elles aussi à ramener les contraintes mécaniques à leurs valeurs physiologiques. Ainsi, par des mécanismes purement locaux, le vaisseau sanguin est capable d'une véritable auto-régulation qui lui permet de s'adapter à son environnement mécanique.

Figure 36: Régulation des contraintes de cisaillement et des contraintes circonférentielles induites par les modifications de débit ou de pression (145).



III.2.3- Rôle particulier du tabac

Parmi toutes les causes toxiques responsables de lésions endothéliales, il faut mentionner la fumée de cigarette. La toxicité du tabac est actuellement clairement démontrée par des études épidémiologiques et par des tests expérimentaux. Son mode d'action n'est probablement pas unique et peut se résumer par les mécanismes énoncés par la suite. En effet, la fumée de cigarette est responsable d'effets toxiques à court terme mais aussi à long terme et contribue ainsi au développement de plaques athéromateuses, et à un moindre degré à l'initiation de la maladie athéromateuse. Le tabac endommage l'endothélium artériel grâce à de nombreuses substances chimiques qu'il contient, entraînant ainsi une interaction des plaquettes avec le tissu sous-endothélial. Les cellules endothéliales normales préviennent l'adhésion plaquettaire grâce à leur surface antithrombogène (sécrétion de prostaglandines). Une fois les cellules endothéliales lésées, elles perdent cette propriété et les plaquettes adhèrent et libèrent de nombreux facteurs mitogènes tels que le PDGF, entraînant ainsi la prolifération des CML localisés dans la région de la lésion endothéliale.

III.2.3.1- Généralités

a)- Mécanismes de la toxicité cardiovasculaire du tabac

Les mécanismes par lesquels le tabac est impliqué dans la survenue de l'athérosclérose sont divers (147):

◆ Effets sur les parois vasculaires

Les composants du tabac provoquent des lésions cellulaires endothéliales, soit par effet toxique direct, soit par une toxicité immunologique des glycoprotéines libérées par la combustion du tabac. Expérimentalement, l'inhalation de la fumée de tabac et l'administration de monoxyde de carbone augmentent la perméabilité des parois vasculaires vis-à-vis des lipides et favorisent la prolifération des CML.

◆ Effets sur le métabolisme lipidique

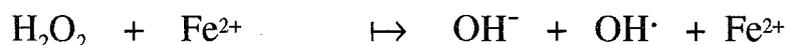
Plusieurs études ont montré une baisse significative du taux de HDL chez les fumeurs. Cet effet sur le profil lipidique peut apparaître pour des consommations modérées de tabac et est réversible. Le taux de triglycérides est également augmenté chez les fumeurs. En effet, la diminution des HDL est le phénomène le plus constant parmi les modifications des lipides

plasmatiques, mais il n'est pas encore prouvé que l'effet du tabac sur le système cardiovasculaire soit lié à ces modifications lipidiques. La diminution du cholestérol HDL est corrélée au nombre de cigarettes fumées: pour 20 cigarettes par jour le cholestérol HDL est inférieur de 0,053 g/l chez l'homme et de 0,086 g/l chez la femme comparativement aux non fumeurs. Cette diminution du cholestérol HDL concerne les HDL 2. Le mécanisme de cette baisse semble être lié à une diminution de la lipolyse intravasculaire et de la clairance des lipoprotéines riches en triglycérides. Or cette lipolyse fournit les éléments constitutifs (lipides, apolipoprotéines) qui constituent la source majeure des précurseurs des HDL. D'ailleurs, on constate chez les fumeurs une diminution du transport du cholestérol des membranes cellulaires vers le plasma, et une diminution du pourcentage de transfert du cholestérol estérifié vers les LDL et les VLDL par diminution de la LCAT.

◆ Production de RL

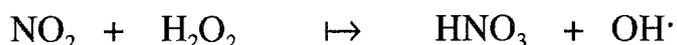
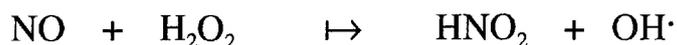
* La phase gazeuse et la phase goudronnée de la fumée de cigarette contiennent de nombreuses espèces réactives oxydantes. Les fumeurs possèdent une concentration en RL élevée et maintenue constante, ce qui accentue les phénomènes d'altérations cellulaires et les phénomènes de peroxydation incriminés dans la pathogénie de l'athérosclérose. Il est estimé que chaque bouffée de cigarette contient 1014 RL dans la phase goudronnée et 1015 RL dans la phase gazeuse. Ces RL peuvent être divisés en deux grands groupes:

-- le premier groupe est composé de RL d'une très longue durée de vie générés par l'oxydation d'hydrocarbures polycycliques aromatiques lors du processus de combustions. Après extraction dans l'eau, le radical de la phase goudronnée (Q·) peut réduire l'oxygène en superoxyde et en peroxyde d'hydrogène, et peut également catalyser la conversion de ce dernier en radical hydroxyl, celui-ci étant un radical très réactif.



-- le second groupe est composé de RL d'une très courte durée de vie (une seconde): les radicaux peroxyde $\text{ROO}\cdot$. Ils résultent de la lente oxydation de NO dans la fumée de cigarette en NO_2 qui réagit avec d'autres composants de la fumée comme les aldéhydes en produisant $\text{ROO}\cdot$. De plus, NO et NO_2

peuvent réagir avec le peroxyde d'hydrogène et produire le radical hydroxyl (52):



* De plus, les RL présents dans la fumée de cigarette induisent l'oxydation des protéines et des lipides. Par exemple, le résidu méthionine sur le site réactif de l' α_1 -antitrypsine est fortement oxydé chez les fumeurs, d'où une forte diminution de l'activité inhibitrice de la protéase. Les LDL sont également susceptibles d'être modifiées par les RL du tabac. En effet, quand les LDL sont exposées à la fumée de cigarette in vitro, elles sont reconnues par les récepteurs éboueurs des macrophages suggérant ainsi que la fumée de cigarette est capable d'induire une oxydation des LDL. Cependant, il existe une hypothèse controversée au sujet de l'oxydation des LDL. En effet, selon certains auteurs la susceptibilité des LDL à l'oxydation est augmentée chez les fumeurs par rapport au non fumeurs. Au contraire, des expériences in vitro réalisées par d'autres auteurs ne révèlent en aucun cas que les LDL des fumeurs soient plus enclins à une oxydation que les LDL des non fumeurs. Ce conflit fait l'objet actuellement de plus de recherche en ce qui concerne l'influence de la cigarette sur les LDL (133).

◆ Effets thrombogènes

Le tabac est un puissant facteur thrombogène. L'intoxication tabagique chronique entraîne une augmentation des éléments figurés du sang (leucocytes (89) et érythrocytes) et de la viscosité sanguine. Il existe une corrélation parfaitement démontrée dans plusieurs études entre le tabagisme et l'augmentation du taux de fibrinogène aussi bien chez l'homme que chez la femme. Or l'augmentation du taux de fibrinogène est un facteur prédisposant important des cardiopathies ischémiques.

Le tabagisme augmente l'agrégation et l'adhésivité plaquettaire, effet probablement lié aux lésions endothéliales (147). En effet, la fumée de cigarette active les plaquettes sanguines, ce qui augmente la probabilité de formation d'un thrombus et peut également endommager la paroi coronaire à l'origine du développement de plaques athéromateuses. D'un point de vue biochimique, des études ont suggéré que les toxines contenues dans la fumée de cigarette augmentaient l'activation des plaquettes en interférant avec une enzyme plasmatique (une acétylhydrolase). Celle-ci a pour rôle de réduire

l'activation des plaquettes en neutralisant le facteur d'activation plaquettaire. En inhibant ainsi le facteur d'activation plaquettaire, les toxines contribuent à l'augmentation de l'agrégation plaquettaire et au développement de thrombus. La nicotine n'apparaît pas comme le seul agent actif dans la fumée de cigarette; de nombreuses autres espèces réactives participent également à ces effets sur les plaquettes. Tous ces résultats biochimiques renforcés par des études cliniques montrent que les fumeurs traités avec des patchs de nicotine possèdent une plus faible activité sur les plaquettes que les inconditionnels fumeurs malgré un taux de nicotine similaire (61).

Il a été constaté également une augmentation de la production de TXA2 et une augmentation du taux de béta thromboglobuline. Toutes ces modifications hématologiques concourent au risque d'accident de thrombose aiguë qui représente la manifestation essentielle des complications vasculaires au tabagisme (147).

◆ Effets sur la motricité artérielle

Plusieurs études ont montré que la nicotine inhibe la production endothéliale de prostacyclines et augmente la synthèse par les plaquettes de TXA2. Ces modifications du métabolisme des PG associés à l'effet vasoconstricteur d'origine neuro hormonale et adrénérgique explique la possibilité de survenue d'un spasme artériel. Cet effet spastique du tabac est parfaitement démontré au niveau des artères coronaires (147).

◆ Effets hémodynamiques

La nicotine entraîne une libération de catécholamine, augmentant la fréquence cardiaque et la PA systolique donc les besoins myocardiques en oxygène. Par ailleurs, cette stimulation adrénérgique élève les résistances coronaires. Enfin, l'élévation du taux de carboxyhémoglobine diminue les capacité de transport de l'oxygène vers les tissus et donc l'aptitude à l'effort. Ces effets peuvent être à l'origine de complications aiguës chez les sujets présentant déjà des lésions d'athérosclérose coronaires.

◆ Effets arythmogènes

Dans les études expérimentales, la fumée de cigarettes augmente l'automatisme cardiaque et diminue le seuil de fibrillation ventriculaire. Cet effet arythmogène pourrait en partie expliquer l'augmentation du risque de mort subite chez le fumeur (147).

b)- Tabagisme passif

En 1991, il a été conclu que la fumée de cigarette dans l'environnement causait des maladies cardiovasculaires chez les non fumeurs: en effet, le tabagisme passif est devenu la troisième cause de mortalité après le tabagisme actif et l'alcoolisme. Depuis, de nombreuses revues de la littérature étudient ce phénomène, et il en résulte que le tabagisme passif est un facteur de risque important des maladies cardiaques chez l'adulte mais aussi chez l'enfant.

Quant à l'athérosclérose, il est actuellement établi que le tabagisme passif est responsable de lésions au niveau de l'aorte, des artères carotidiennes et des artères coronaires. L'exposition à l'environnement tabagique est donc étroitement liée avec les symptômes cliniques de l'athérosclérose. De nombreux mécanismes ont été incriminés:

- action sur le métabolisme de l'oxygène
- action sur la paroi artérielle
- augmentation de l'agrégation plaquettaire
- lésions des cellules endothéliales
- action sur le métabolisme lipidique
- production de RL
- augmentation de la thrombogénèse...

◆ Action sur le métabolisme de l'oxygène

Le tabagisme passif réduit la capacité du sang à délivrer l'oxygène au myocarde. En effet, le monoxyde de carbone contenu dans le tabac déplace et rivalise avec l'oxygène au niveau des sites des érythrocytes. Les enfants de parents fumeurs possèdent un taux élevé de 2,3-diphosphoglycérate, une enzyme qui augmente la dissociation de l'oxygène contenu dans l'hémoglobine des érythrocytes, ceci pour compenser la privation chronique d'oxygène. Il en résulte une augmentation de la carboxyhémoglobine. Or l'organisme extrait 90 % de l'oxygène à partir des globules rouges durant un exercice physique: ce phénomène se traduira donc à l'électrocardiogramme par des ischémies et des arythmies cardiaques.

Par ailleurs, le tabagisme passif réduit la capacité du muscle cardiaque à convertir l'oxygène en "énergie moléculaire": l'adénosine triphosphate. Dans une étude sur lapins, l'activité mitochondriale de la cytochrome oxydase chute de 25 % après une simple exposition de 30 minutes à la fumée de cigarette, et l'activité continue de décliner avec la prolongation de l'exposition. Après 8 semaines d'exposition de 30 minutes par jour, l'activité est réduite de moitié. Par conséquent, le tabagisme passif diminue la capacité du sang à délivrer l'oxygène au myocarde, et en plus il diminue la capacité du myocarde à utiliser ce peu d'oxygène reçu.

Le tabagisme passif à long terme augmente également de façon significative le taux de lactate dans le sang veineux, ce qui signifie que le coeur subit un métabolisme anaérobie. Les personnes souffrant de maladies coronariennes ne peuvent effectuer un exercice physique pendant une longue durée après un contact avec la fumée de cigarette et sont susceptible de développer des arythmies. A ceci s'ajoutent l'augmentation de la carboxyhémoglobine, et la réduction d'absorption d'oxygène pendant l'exercice physique (61).

◆ Action sur la paroi vasculaire

Le tabagisme passif a la propriété d'augmenter l'épaisseur de la paroi artérielle carotidienne de façon significative par rapport aux personnes non exposées au tabagisme, passif ou actif. En effet, très récemment, il a été démontré que le tabagisme, qu'il soit actif ou passif, entraîne une élévation de l'épaisseur de l'intima et de la média comprise entre 0,023 mm et 0,035 mm. Cette augmentation persiste même après avoir contrôlé le régime, l'activité physique, le BMI (Body Masse Index), la consommation d'alcool et les facteurs de risque majeurs. Pour une population de fumeurs passifs âgés de 55 ans, l'augmentation de l'épaisseur intimal et médial représente 23 % de celle des fumeurs (36).

◆ Augmentation de l'agrégation plaquettaire

Dans une expérience, fumeurs et non fumeurs ont été recrutés et il leur a été demandé de fumer chacun deux cigarettes. Les plaquettes chez le fumeur, qui sont plus actives que celles du non fumeur au début de l'expérience, ne changent pas de façon significative leur activité en réponse aux deux cigarettes. Les plaquettes du fumeurs sont en effet à leur maximum d'activation à cause de l'exposition chronique aux toxines de la fumée de cigarette, et ne peuvent donc être plus activées. Au contraire, fumer juste deux cigarettes chez le non fumeur entraîne une augmentation de l'activation plaquettaire significative. Cette situation démontre que la réponse entre fumeurs et non fumeurs aux toxines tabagiques est souvent très différente.

La même investigation est effectuée sur des patients qui se sont trouvés pendant 20 minutes dans une pièce où des cigarettes ont été fumées juste avant l'expérience. Aucun changement significatif de l'activation plaquettaire n'est observé chez les fumeurs mais par contre, une très forte élévation de l'activation plaquettaire est observée chez les non fumeurs, à un tel point que cette activation n'est pas discernable de celle des fumeurs. Cette expérience, ainsi que d'autres, indique que les non fumeurs sont plus sensibles à la fumée de cigarette que les fumeurs et qu'une exposition à un environnement tabagique a beaucoup d'impact sur l'activation plaquettaire des non fumeurs. En effet, si le non fumeur a été exposé à une très faible concentration de tabac

dans un environnement donné, les plaquettes sont activées à leur maximum et leur activation est similaire à celle des fumeurs (61).

◆ Lésions des cellules endothéliales

Des expériences humaines ont indiquées que même une exposition de court terme à un environnement tabagique, augmente de façon considérable le nombre de cellules endothéliales détruites. En effet, les dommages causés à l'endothélium se reflètent à travers les débris de cellules endothéliales anuclées qui s'observent dans l'étape initiale du processus athéroscléreux. L'apparence de ces cellules après le tabagisme passif chez les non fumeurs est semblable à celle d'un tabagisme actif chez ces mêmes non fumeurs (61).

◆ Action sur le métabolisme lipidique

Le tabagisme passif peut agir sur la concentration des HDL. En effet, chez les adolescents dont les parents fument, ainsi que chez les adultes travaillant dans un lieu où le tabagisme est autorisé, le taux de HDL plasmatique reste très bas et est beaucoup plus faible que celui des enfants respirant dans un environnement non pollué par le tabac. Cet effet sur les HDL est préférentiellement dû au hydrocarbures polycycliques aromatiques, et contribue au risque de développement de plaques athéromateuses (61).

◆ Production de RL

Les effets des RL induit par le tabagisme passif ont été étudiés à l'échelle cellulaire. Les fumeurs semblent être moins sensibles aux lésions radicalaires provoquées par la fumée de cigarette que les non fumeurs. Ceci s'explique par la différence de concentration en enzymes antiradicalaires. En effet, quand des hamsters sont exposés à un environnement tabagique (6 cigarettes par jour pendant 8 semaines), l'activité des enzymes antioxydantes dans leur poumons double. Par conséquent, il en résulte qu'une exposition chronique à la fumée de cigarette augmente les systèmes de défense antiradicalaires chez les fumeurs, un "bénéfice" que les non fumeurs ne possèdent pas.

Par ailleurs, le tabagisme passif stimule les polynucléaires neutrophiles. En effet, comme les plaquettes, les neutrophiles ont un rôle important dans les défenses de l'organisme face à toute agression. Or l'activation des neutrophiles entraîne un relargage d'oxydants qui interviennent dans les dommages tissulaires chez les fumeurs passifs. Une exposition de 3 heures à un environnement tabagique dans un groupe de trois fumeurs passifs entraîne une augmentation de leucocytes circulants et une stimulation de la migration des neutrophiles. Cette réponse est plus importante chez les non fumeurs que chez les fumeurs, suggérant ainsi que les fumeurs passifs sont plus sensibles aux toxines de l'environnement tabagique (61).

Pour conclure, le système cardiovasculaire a la propriété de s'adapter aux changements de l'environnement et est donc sensible à tout facteur exogènes. En effet, les fumeurs sont continuellement agressés par le fumée de cigarette d'où une adaptation du système cardiovasculaire qui tente de compenser tous les effets néfastes du tabac. Les non fumeurs ne bénéficient pas de cette adaptation, d'où une plus grande nocivité du tabac pour eux. Cette différence s'explique par deux raisons:

- premièrement, le coeur et le système vasculaire du non fumeur a des difficultés pour s'adapter aux substances chimiques contenues dans l'environnement tabagique qui lui sont inconnues,
- deuxièmement, il apparait que le système cardiovasculaire est extrêmement sensible aux nombreuses substances chimiques du tabac.

Les fumeurs, quant à eux, ont acquis un niveau de réponse maximal face aux toxines du tabac. Ainsi, une faible exposition tabagique n'aura peu ou pas d'effets chez un habituel fumeur car la quantité de toxines reçue sera toujours plus faible que celle habituellement reçue par le fumeur.

III.2.3.2- Mode d'action sur les cellules endothéliales

Les mécanismes par lequel le tabac est associé à une altération endothéliale ne sont pas encore clairement établis, mais de nombreux facteurs actuellement connus peuvent contribuer à la diminution de l'intégrité fonctionnel de l'endothélium. Ces facteurs agissent soit directement sur les cellules endothéliales, soit indirectement par l'intermédiaire d'autres agents plus ou moins agressifs pour l'endothélium comme les RL. Le tabac agit directement sur les cellules endothéliales en modifiant à la fois leur morphologie et leur métabolisme, altérant ainsi leurs propriétés physiologiques (162).

a)- Modifications morphologiques

Tout d'abord, il a été prouvé lors de pratiques expérimentales animales que la nicotine contenue dans la fumée de cigarette est responsable d'atteintes structurales des cellules endothéliales aortiques, modifiant ainsi les fonctions physiologiques de l'endothélium. Plus précisément, l'expérimentation animale réalisée sur des rats ou des lapins soumis à la fumée de cigarette montre, toujours au niveau endothéliale, des gonflements cellulaires observables en microscopie électronique dans un endothélium présentant des zones de dénudation sur lesquelles se forment des microthrombi. Ceci s'observe surtout dans les branches artérielles où les forces de cisaillement sont relativement peu élevées. Il n'est pas clairement établi que le monoxyde de carbone présents dans la fumée de cigarette ait un effet toxique direct sur l'endothélium. Il est

possible, en effet, que la toxicité provienne des acides gras libres, des VLDL, des LDL, ou encore des substances hormonales (cortisol, adrénaline, noradrénaline, GMPC) dont le taux plasmatique augmente chez les fumeurs (17).

b)- Modifications métaboliques

Il est actuellement certain que le tabac possède une action toxique directe sur les cellules endothéliales et réduit la production endothéliale de prostacycline (162).

Dans une expérience qui consiste à exposer des cellules endothéliales aortiques de bovins en culture avec des particules issues de la fumée de cigarette, il a été constaté que la prolifération cellulaire était secondaire à la mort cellulaire. En effet, des LDL natifs sont mises en présence de particules solubles de dimethylsulfoxyde issues de la fumée de cigarette et de cuivre ionisé (Cu^{2+}), afin d'obtenir respectivement les DSP-LDL et les Cu^{2+} -LDL. On n'observe les réactions suivantes: les DSP-LDL altèrent toutes les protéines cellulaires endothéliales et induisent un détachement de ces cellules. Ceci indique que les DSP-LDL sont toxiques pour la cellule endothéliale en perturbant les membranes cellulaires et entraînant le détachement puis la mort de ces cellules.

La stimulation de la prolifération cellulaire jugée par l'augmentation de l'incorporation de 3H-thymidine semble être secondaire à la mort cellulaire et se produit grâce à la perte de l'inhibition de contact entre cellules. Cette étude montre également qu'il existe un équilibre entre les substances stimulantes ou inhibitrices relarguées par les cellules endothéliales. Par conséquent, les DSP-LDL n'ont pas uniquement un effet de stimulation sur la prolifération cellulaire mais peuvent aussi augmenter le relargage de substances stimulantes ou diminuer le relargage de substances inhibitrices pour les CML (157).

Le relargage de prostacyclines, quant à lui, est augmenté quand les cellules endothéliales sont exposées aux LDL natives ou aux LDL modifiées (DSP-LDL ou Cu^{2+} -LDL). Cependant, lorsque des cellules endothéliales sont en contact avec les DSP-LDL, on observe une diminution de la libération de prostacyclines après 24h, alors qu'avec le Cu^{2+} -LDL la libération est toujours augmentée. Cette libération rapide de prostacycline par les cellules endothéliales semble servir de mécanisme de défense dans la réponse à l'agression. Néanmoins, cette libération diminue après 24 heures d'exposition aux DMS-LDL jusqu'à être totalement supprimée, indiquant que les mécanismes de défense sont saturés, ou que la synthèse de prostacyclines par les cellules endothéliales est inhibée (157). La nicotine, quant à elle, agit sur le

couple endothélium-plaquettes en diminuant la production de prostacyclines endothéliales et en augmentant l'agrégation plaquettaire de 20 à 60 % (95).

Par ailleurs, une étude récente a montré que la fumée de cigarette diminue la vasodilatation dépendante de l'endothélium dans les artères coronaires porcines grâce à l'anion superoxyde qui dégrade l'EDRF. L'augmentation de la production d'anion superoxyde, qui inactive rapidement l'EDRF, est une caractéristique des modèles expérimentaux de l'athérosclérose et contribue à la diminution de la relaxation dépendante de l'endothélium (162).

Toutes ces études démontrent que le tabac à long terme, qu'il soit actif ou passif, contribue au dysfonctionnement des cellules endothéliales responsable du développement de la maladie athéroscléreuse coronarienne. Ces résultats suggèrent donc que le tabac semble jouer un rôle causal dans la manifestation ischémique des maladies coronariennes. De plus, que ce soit l'augmentation de l'agrégation plaquettaire, l'augmentation du taux de fibrinogène, la diminution du taux de plasminogène ou l'atteinte des fonctions vasodilatatrices de l'endothélium, le tabac peut déclencher des phénomènes d'ischémies aiguës chez des patients présentant des maladies artérielles coronaires dans leurs antécédents (162).

IV- CIBLES
THERAPEUTIQUES

Il n'y a pas de traitement propre de l'athérosclérose. En effet, on ne peut que ralentir l'évolution et la progression des plaques athéromateuses et traiter ainsi les symptômes de la maladie. Cette action est possible grâce à des traitements médicamenteux (agents thrombolytiques ou médicaments responsables de régression de la plaque (35)) ou grâce à diverses interventions qu'elles soient chirurgicales (pontage coronarien) ou non chirurgicales (angioplastie coronarienne transluminale percutanée (ACTP) ou angioplastie au laser); dans l'ACTP, on observe fréquemment une réobstruction du vaisseau (59) (144). Ainsi la prévention est fondamentale. Elle repose sur la correction des facteurs de risque. De nombreuses études ont à présent montré son efficacité, et la diminution importante de la mortalité cardiovasculaire observée dans certains pays au cours de ces vingt dernières années est en grande partie liée à l'application de ces mesures de prévention.

IV.1- Principe du traitement préventif

La prévention systématique de l'athérome et des maladies cardiovasculaires ischémiques peut se faire à trois niveaux:

- prévention systématique et précoce;
- prévention primaire par le traitement des facteurs de risques;
- prévention secondaire après la survenue d'un accident vasculaire.

VI.1.1- Prévention systématique et précoce

Elle repose sur:

- Des mesures appliquées à toute une population à partir de l'enfance ou de l'adolescence visant à modifier les habitudes alimentaires:
 - réduction de l'apport lipidique journalier, des graisses saturées et des aliments riches en cholestérol;
 - diminution de l'apport en sodium alimentaire.
- Des mesures associant:
 - une campagne anti-tabac (incitation à l'arrêt de la consommation dans les collectivités, publicité anti-tabac...);
 - des recommandations pour une augmentation de l'activité physique.

L'efficacité de telles mesures est difficilement quantifiable, mais l'évolution observée au cours des dernières années dans l'incidence des maladies coronariennes aux Etats-Unis suggère que de telles mesures sont efficaces (24).

IV.1.2- Prévention primaire

Deux approches ont été entreprises: la prise en charge unifactorielle (correction d'un seul facteur de risque) et l'abord multi-risque visant à réduire de façon concomitante les principaux facteurs de risque des maladies cardiovasculaires.

IV.1.2.1- Prévention primaire unifactorielle

◆ Traitement anti-hypertenseur

Le bénéfice du traitement de l'hypertension artérielle n'est actuellement plus à démontrer: il est particulièrement net vis-à-vis des AVC et des complications cardiaques non coronaires, aussi bien dans l'HTA sévère que dans l'HTA modérée. Cependant, la démonstration de l'efficacité d'un traitement médicamenteux sur la prévention des cardiopathies ischémiques dans l'HTA légère (pression artérielle diastolique < 105 mmHg) reste controversée mais elle est probable.

Concernant les cardiopathies ischémiques, le traitement de l'HTA a longtemps été considéré comme moins efficace. En fait l'analyse à long terme de certaines études montre qu'il existe une diminution significative de l'incidence des infarctus du myocarde et de la mortalité coronaire (24).

◆ Traitement hypolipémiant

Les études de prévention primaire ont montré que la baisse de cholestérolémie obtenue soit par régime soit par traitement médicamenteux entraînait une réduction significative de la morbidité et de la mortalité coronaires. Les plus grands essais dans ce domaine ont été:

- le Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial (LRCCPPT) réalisé aux USA avec la cholestyramine. Une diminution de 1 % du cholestérol total a diminué de 2 % les complications coronaires.

- la Helsinki Heart Study réalisée en Finlande avec le gemfibrozil. Il a été observé une diminution de 34 % des complications coronaires pour une baisse de cholestérol de 10 %. Il a été noté également dans cette étude une augmentation significative du HDL-cholestérol.

Les différentes analyses de l'ensemble de ces études montrent une réduction du risque de la maladie coronaire de 18 à 23 % (147). La réduction observée semble dépendre de l'ampleur de la diminution du taux de cholestérol, du LDL-cholestérol et de l'augmentation du HDL-cholestérol (24).

◆ **Traitement du diabète de type 2 (DNID)**

La prise d'un traitement hypoglycémiant oral peut contribuer à normaliser la glycémie. Toutefois, aucune étude n'a encore apporté la preuve d'un effet bénéfique du contrôle pharmacologique de la glycémie sur l'incidence de la maladie coronaire chez les diabétiques de type 2 (24).

◆ **Arrêt d'une intoxication tabagique**

L'arrêt du tabac est le premier objectif à atteindre dans le cadre d'une démarche de prévention des maladies cardiovasculaires. La diminution de la consommation de cigarettes a un effet complémentaire et indépendant de celui dû à la baisse de la cholestérolémie (24).

Les observations épidémiologiques longitudinales permettent de dire que le risque de décès par maladie coronaire diminue d'environ 50 % après un sevrage et rejoint un niveau comparable à celui des non fumeurs au delà de 10 ans. Une étude réalisée dans une population féminine de 25 à 64 ans a montré que le sevrage tabagique diminuait très rapidement le risque d'un premier infarctus du myocarde et que ce risque rejoignait rapidement celui des non fumeurs après 2 ou 3 ans (147).

IV.1.2.2- Prévention primaire multifactorielle

Dans la mesure où nous avons vu que la présence de plusieurs facteurs de risque multipliaient leurs effets dans la survenue et l'évolution de l'athérosclérose, il apparaît indispensable de réaliser une prévention multifactorielle, qui seule peut avoir une pleine efficacité.

L'efficacité d'une intervention multifactorielle comprenant des mesures hygiéno-diététiques et des prescriptions médicamenteuses a été montrée sur la baisse du niveau des facteurs de risque (24).

Parmi les facteurs de risque:

- le tabagisme est le facteur le mieux prévenu lors de cette intervention;
- la baisse du cholestérol et de la pression artérielle sont difficiles à obtenir de façon prolongée et sont souvent modestes.

La prévention multifactorielle est efficace vis-à-vis de la mortalité cardiovasculaire et de l'incidence des cardiopathies ischémiques. La diminution de la cholestérolémie est indispensable quel que soit le niveau des autres facteurs de risque.

Un certain nombre d'essais de prévention multifactorielle ont comporté simultanément un régime alimentaire ayant pour objectif la diminution de la cholestérolémie, un traitement de l'HTA et une incitation à arrêter le tabac. Le plus important est l'essai MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial). Les résultats à plus de 10 ans montrent une diminution de 10,6 % de la

mortalité coronaire, une diminution de 24 % de la mortalité par infarctus du myocarde, la mortalité globale étant diminuée de 6,7 %. La diminution de la mortalité coronaire est sensiblement plus importante dans la population des sujets qui étaient initialement hypertendus (-15 %). Dans l'Oslo Study qui n'intervenait que sur la cholestérolémie et le tabagisme, les résultats à 5 ans sont très significatifs avec une diminution de l'incidence des infarctus du myocarde et de la mort subite de 47 %. D'autres essais sont moins concluants mais ceci peut être expliqué en partie par l'absence de différences significatives dans les variations des facteurs de risque entre groupe témoin et groupe d'intervention.

En pratique il faut retenir que la prévention est nécessairement multifactorielle pour avoir sa pleine efficacité. Corriger un facteur de risque en négligeant les autres est illusoire.

IV.1.3- Prévention secondaire (24)

Elle vise à ralentir l'évolution de l'athérosclérose et à prévenir les complications et récurrences chez des sujets ayant déjà présenté un accident ischémique. Elle constitue plus une prévention des complications de l'athérosclérose qu'une prévention de l'athérosclérose elle-même.

IV.1.3.1- Le traitement hypolipémiant

Il diminue la mortalité globale de 25 % et la mortalité par coronaropathie de 30 %. La "normalisation" du taux de cholestérol est un objectif impératif au décours d'un accident coronarien (cholestérol < 2 g/l, voire < 1,8 g/l chez le diabétique)

IV.1.3.2- Le traitement d'une HTA

Elle diminue la fréquence des accidents ultérieurs chez les patients hypertendus, ayant déjà eu un accident vasculaire cérébral.

IV.1.3.3- L'arrêt de tabac

L'arrêt de tabac après un infarctus du myocarde diminue l'incidence des récurrences; le traitement bêta-bloquant ne diminue significativement la mortalité après infarctus du myocarde que dans le groupe non tabagique.

IV.1.4- Conclusion

D'une part, aussi bien dans les essais de prévention primaire que de prévention secondaire, c'est non seulement l'importance de la baisse de cholestérolémie mais la durée de celle-ci qui sont déterminantes dans la diminution de l'incidence des cardiopathies ischémiques. Cette réduction est identique que la baisse de cholestérolémie ait été obtenue par la simple diététique ou un traitement médicamenteux.

D'autre part, en ce qui concerne le tabagisme, bien qu'aucun essai thérapeutique randomisé n'est jamais pu être réalisé dans ce domaine, l'arrêt du tabac apparaît comme une évidence dans le cadre des mesures de prévention tant en prévention primaire que secondaire. C'est probablement le facteur de risque dont l'éradication, lorsqu'elle peut être obtenue, est potentiellement la plus efficace. Il n'y a pas de démarche médicale ou chirurgicale qui puissent donner un bénéfice aussi rapide et important sans frais et sans effet secondaire que l'arrêt du tabagisme.

La démonstration que la régression de l'athérosclérose est possible est à présent acquise. Obtenue initialement sur des modèles expérimentaux discutables, elle a actuellement été confirmée chez l'homme par plusieurs études coronarographiques méthodologiquement correctes. Seuls les traitements hypocholestérolémiants, qu'ils soient médicamenteux, diététiques ou chirurgicaux, ont été efficaces, moyennant une réduction du cholestérol total de 25 % et du cholestérol des LDL de 40 %. Parallèlement à ces modifications anatomiques favorables, il a été observé dans plusieurs études une diminution significative des accidents cardiovasculaires. Ce bénéfice clinique n'est peut être pas uniquement lié à la régression proprement dite des lésions athéroscléreuses mais aussi aux modifications de la fonction endothéliale et de la vasomotricité artérielle induites par la baisse des fractions lipidiques.

IV.2- Place des thérapeutiques dans la protection de la cellule endothéliale

La cellule endothéliale est la cible de nombreuses techniques thérapeutiques mais de façon indirecte. En effet, les traitements interviennent sur les facteurs qui sont responsables des altérations endothéliales: seuls les traitements des principaux facteurs (LDL et cholestérol, HTA, oxydants) seront envisagés dans ce chapitre, à savoir les traitements hypolipidémiant, les traitements antioxydants et enfin le traitement de l'HTA par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), l'ECA étant localisé au niveau de la cellule endothéliale.

IV.2.1- Les hypolipémiants

Plusieurs études épidémiologiques, expérimentales et cliniques ont démontré le rôle important que joue l'augmentation des lipides sanguins en tant que facteur de risque de la cardiopathie coronaire. Ceci est particulièrement le cas pour un taux élevé de cholestérol. L'importance de l'athérogénicité de l'hypertriglycéridémie isolée est à ce jour déterminée avec certitude. Dans notre société, le facteur de risque d'une hyperlipoprotéinémie est très répandu. En outre, il faut admettre que 10 à 15 % de la population souffrent d'une hyperlipidémie. Un risque important est prouvé surtout pour les LDL qui transportent la plus grande partie du cholestérol plasmatique et se fixent à leur récepteurs spécifiques localisés sur les cellules endothéliales.

Les hypolipémiants sont aussi appelés normolipémiants car ils ont pour propriété soit d'abaisser ou de normaliser les taux sanguins de cholestérol total, de cholestérol des LDL et/ou des triglycérides, soit d'augmenter les taux sanguins de cholestérol des HDL. Il s'agit soit d'un traitement diététique, soit d'un traitement médicamenteux (118).

IV.2.1.1- Régime hypocholestérolémiant (38)

Le principe d'un régime hypocholestérolémiant n'est pas "sans graisses": en effet, elles représenteront 30 % de la ration calorique (1 gramme de lipides/kg/jour) dont 1/3 d'acides gras polyinsaturés, 1/3 d'acides gras monoinsaturés et 1/3 d'acides gras saturés. Ce régime peut se résumer en six points:

- Il faut réduire ou mieux normaliser le poids corporel par un régime hypocalorique dans toute hyperlipidémie avant d'envisager un autre traitement diététique ou médicamenteux.
- Il faut diminuer l'apport de graisses saturées par restriction des graisses d'origine animale (beurre même "allégé", charcuterie, viandes grasses, lard, saindoux, végétaline, lait et laitages non écrémés, crème fraîche, quiches, pizzas, brioches, croissants, pains au lait ou au chocolat, pâtisseries, glaces au lait, sauces du commerce) et privilégier les poissons, le lait écrémé et les laitages à 0 % de matières grasses.
- Il faut augmenter l'apport de graisses polyinsaturées (huiles de noix, pépins de raisins, soja, tournesol, maïs ou carthame) et augmenter l'apport de graisses monoinsaturées (huile d'olive ou colza, grasse d'oie). Ces graisses seront

utilisées au lieu des autres graisses pour l'accommodement et la cuisson à feu doux (car dégradation au dessus de 180 °C).

-- Il faut augmenter l'apport d'acides gras polyinsaturés de la série oméga 3 (acides eicosa-pentaénoïque et docosa-hexaénoïque, qui réduisent le cholestérol total, les LDL et les triglycérides et ont un effet antiagrégant plaquettaire) en consommant trois fois par semaine au moins des poissons dits "gras" (anguille, hareng, maquereau, sardine, saumon, thon) qui ont en fait la même valeur calorique que les viandes demi-grasses type filet de boeuf.

-- Il faut augmenter l'apport de fibres en consommant plus de légumes et de fruits qui sont intéressants pour leur rôle anti-oxydant par apport de vitamine C et de caroténoïdes (la pectine paraît aussi avoir un effet hypocholestérolémiant, mais une réduction de 10 % de la cholestérolémie nécessiterait l'ingestion impossible de 1,5 kg de pommes par jour).

-- Il faut diminuer l'apport de cholestérol à moins de 300 mg/jour au lieu des 500 à 750 mg/jour habituels, en supprimant les aliments riches en cholestérol.

IV.2.1.2- Médicaments hypocholestérolémiants (3)

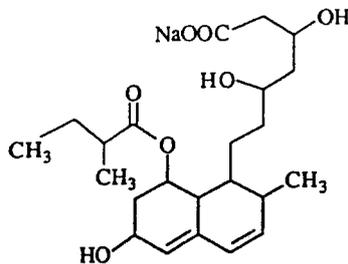
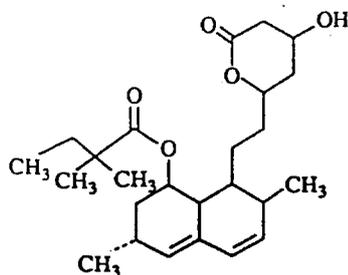
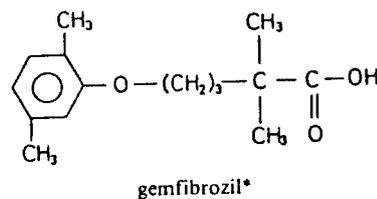
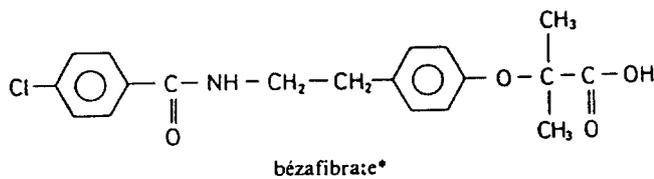
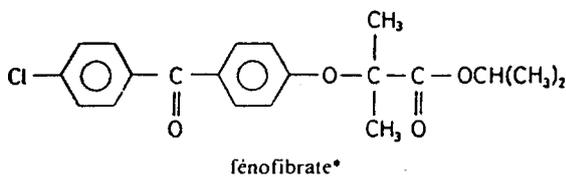
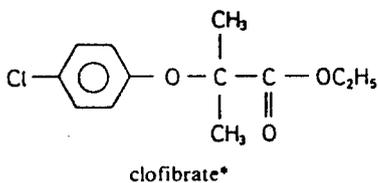
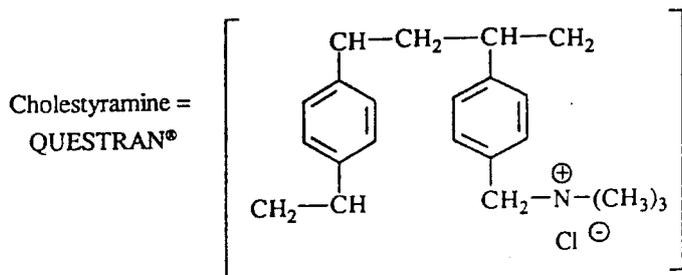
Tous les traitements envisageables se résument à une baisse de l'absorption et à une diminution de la biosynthèse des acides gras et du cholestérol. Par ailleurs, les malades justiciables de cette thérapeutique doivent être sélectionnés en s'appuyant sur des critères biologiques précis:

- hyperlipidémie permanente,
- élimination des hyperlipidémies secondaires (diabète sucré non équilibré, hypothyroïdie, goutte, hyperlipidémie médicamenteuse avec certains diurétiques, bêta-bloquants et pilules estro-progestative),
- classer le type d'hyperlipidémie en vue de l'adaptation thérapeutique,
- absence d'insuffisance rénale ou hépatique.

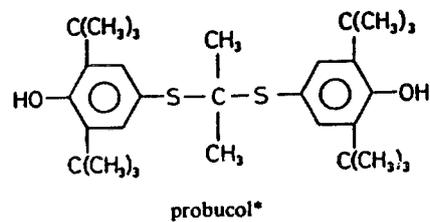
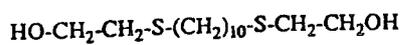
◆ Classification et formules (figure 37)

Les normolipidémiantes peuvent être classés en six groupes:

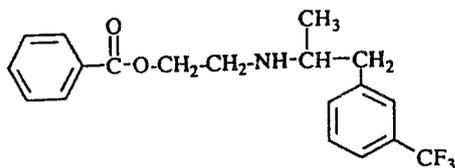
Figure 37: Formules chimiques de certains hypolipémiants.



Tiadénol = FONLIPOL®



Benfluorex = MÉDIATOR®



- . Les résines échangeuses d'ions (cholestiramine), qui diminuent l'absorption intestinale des acides biliaires et, en conséquence, stimulent les récepteurs hépatiques des LDL.
- . Les fibrates, qui diminuent la synthèse hépatique des lipoprotéines riches en triglycérides et augmentent leur catabolisme.
- . Les inhibiteurs de l'HMG CoA réductase, enzyme clef de la synthèse du cholestérol, qui stimulent les récepteurs hépatiques des LDL.
- . Les huiles de poissons riches en acides gras polyinsaturés en n-3 (tel que Maxepa*), qui diminuent la synthèse hépatique de triglycérides.
- . Des produits hypolipidémiants dont le mode d'action n'est pas encore bien connu (Tiadénol: diminution probable de la synthèse du cholestérol entre les stades acétate et mévalonate) et le Médiateur.
- . Les anti-oxydants (Probucol, vitamine E), qui augmentent la résistance à l'oxydation des lipoprotéines. Ces produits seront étudiés dans le chapitre sur les médicaments anti-oxydants.

◆ Pharmacodynamie

* Cholestyramine

C'est une résine échangeuse d'anions, fortement basique à groupements ammoniums quaternaires reliés à un copolymère styrène-divinylbenzène, ayant une forte affinité pour les acides biliaires. Elle n'est pas absorbée par la muqueuse intestinale et elle échange à ce niveau, les ions chlorures Cl⁻ contre les acides biliaires. Le cycle entéro-hépatique est alors perturbé et l'élimination fécale des acides biliaires est augmentée. La synthèse intra-hépatique du cholestérol est augmentée, mais la vitesse de synthèse du cholestérol est moindre que celle de sa conversion en acides biliaires. Il s'en suit donc une réduction de cholestérol plasmatique.

* Les fibrates

Ce sont le clofibrate et ses analogues. Ils agissent selon trois grands modes d'actions:

- accélération du catabolisme des VLDL et LDL par activation de la lipoprotéine lipase entraînant une baisse des taux circulants de VLDL et LDL,

- réduction de la synthèse hépatique des triglycérides par inhibition de l'acétyl CoA,
- réduction de la synthèse du cholestérol par inhibition de l'HMG CoA réductase.

Le clofibrate (Lipavlon*) appartient à la famille des fibrates de première génération. il diminue surtout, d'environ 25 à 50 % à long terme, le taux de lipoprotéine riches en triglycérides ainsi que celui des VLDL. Le succès thérapeutique est bien moins spectaculaire dans le cas d'une hypercholestérolémie, où la réduction de cholestérol et du LDL cholestérol est d'environ 10 %. Les taux de HDL cholestérol et des HDL apo A1 et A2 augmentent discrètement, en partie à la suite de la diminution de celui des VLDL.

Les analogues du clofibrate (Lipanthyl*, Sécalip*, Béfizal*, Lipanor*, Lipur*) appartiennent aux fibrates de deuxième génération. On a testé au cours de la dernière décennie un nombre important d'analogues du clofibrate dont certains sont actuellement sur le marché. Leur mode d'action est voisin de celui du clofibrate mais ils ont l'avantage d'être plus actifs sur la diminution du taux de cholestérol: en effet, l'inhibition de l'HMG CoA réductase est de l'ordre de 50 %.

* Les inhibiteurs de l'HMG CoA réductase

Ils inhibent de façon compétitive l'enzyme hydroxyl-méthyl-glutaryl coenzyme A réductase qui catalyse l'étape précoce de la biosynthèse du cholestérol (en empêchant la formation de l'acide mévalonique, précurseur de la biosynthèse du cholestérol). Ceci entraîne par rétrocontrôle une augmentation du nombre des récepteurs des LDL et donc un rétablissement de la voie catabolique normale des LDL. Il en résulte une diminution des paramètres suivants:

- baisse du cholestérol total plasmatique, du LDL cholestérol, du VLDL,
- diminution discrète des triglycérides et apolipoprotéines B,
- augmentation du cholestérol HDL.

◆ Quand prescrire les normolipidémiantes?

Ils ne doivent jamais être prescrits avant qu'un régime approprié, correctement suivi pendant trois à six mois, ne se soit avéré insuffisant à normaliser à lui seul les anomalies biologiques. En cas de surcharge pondérale, quel que soit le type d'hyperlipidémie, un régime hypocalorique doit être instauré en premier lieu, puis un régime hypocholestérolémiant (voir chapitre précédent). Leur prescription ne doit en aucun cas faire suspendre le régime diététique approprié dont ils viennent compléter l'action. Précisons que

les hypertriglycéridémies endogènes observées chez les consommateurs d'alcool disparaissent habituellement après le seul sevrage. De plus, il faut savoir que chez le diabétique, les hypolipidémifiants ne doivent être prescrits que si le régime et le traitement hypoglycémifiants sont insuffisamment efficaces sur l'hyperlipidémie (130).

◆ Quel normolipidémifiants choisir?

* Dans l'hypercholestérolémie essentielle (type IIa)

Elle est caractérisée par:

- un sérum à jeûn clair;
- un taux de cholestérol total supérieur à 2,5 g/l malgré un régime approprié;
- un taux de triglycérides normal.

Le but du traitement est de normaliser le taux de cholestérol total (réduction de la fraction athérogène LDL-cholestérol et, éventuellement, augmenter la fraction anti-athérogène HDL-cholestérol). L'objectif est d'amener le cholestérol lié aux LDL à 1,2 g/l. Les médicaments indiqués sont:

- la cholestyramine
- les fibrates (fénofibrate, bézafibrate, ciprofibrate gemfibrozil)
- les inhibiteurs de l'HMG CoA réductase.

Chez les coronariens connus, la pravastatine et la simvastatine permettent de diminuer la fréquence des infarctus, et la mortalité qui en résulte pour la simvastatine seule.

* Dans les hyperlipidémies mixtes

Elles sont caractérisées par:

- le sérum à jeûn est légèrement opalescent;
- une augmentation du cholestérol et des triglycérides;
- une diminution du HDL cholestérol.

En cas d'échec du régime, on envisage un traitement médicamenteux par un fibrate ou un inhibiteur de l'HMG CoA réductase, parfois l'association d'un fibrate et de la cholestyramine.

* Dans les hypertriglycéridémies endogènes pures type IV

Elles sont caractérisées par:

- un cholestérol total normal;
- des triglycérides élevés après 12 heures de jeûn;
- un HDL cholestérol diminué.

Après échec du régime, les médicaments indiqués sont les fibrates ou le Maxépa*. Le probucol et la cholestyramine ne doivent pas être prescrits dans les hypertriglycéridémies endogènes.

◆ Comment prescrire un normolipidémiant?

* Précautions d'emploi

En cas d'association d'un fibrate avec un antivitamine K, il est nécessaire de diminuer d'environ un tiers la posologie de l'anticoagulant et de surveiller le taux de prothrombine. En cas d'insuffisance rénale et/ou hypoalbuminémie sévère, la posologie du fibrate doit être diminuée.

En cas d'association de la cholestyramine avec un autre médicament, il est nécessaire de respecter un délai d'au moins 1h30 entre leur prise.

En ce qui concerne les inhibiteurs de l'HMG CoA réductase, il faut éviter l'association avec les fibrates qui est susceptible de déclencher des myalgies avec augmentation des CPK (créatine phosphokinase).

Chez la femme enceinte, bien qu'il ne soit pas prouvé d'effet tératogène, il est recommandé par prudence, d'éviter les hypolipidémiants. Ceux-ci doivent être arrêtés avant le début de la grossesse.

* Effets indésirables

Des troubles digestifs peuvent être provoqués par la quasi totalité des hypolipidémiants, ainsi une posologie très progressive de la cholestyramine limite le risque de constipation. Les fibrates, quant à eux, exposent au risque de cytolyse hépatique et de lithiase biliaire. Des myalgies peuvent être observées avec les inhibiteurs de l'HMG CoA réductase.

* Conduite et surveillance du traitement

Les hyperlipidémies sont des maladies métaboliques qui nécessitent un traitement quotidien et continu. Un à deux contrôles biologiques annuels sont nécessaires et suffisants pour surveiller l'efficacité du traitement (cholestérol total, triglycérides, apoprotéines B et A1, transaminases hépatiques et CPK). Avec un traitement bien conduit, les taux des fractions lipidiques pourront être normalisés de façon durable dans la quasi totalité des cas. Une erreur diététique ou une hyperlipidémie secondaire doit être recherchée si les anomalies biologiques persistent.

L'association de plusieurs molécules hypocholestérolémiantes ayant les mêmes propriétés (dérivés des fibrates) est illogique, voire dangereuse.

IV.2.2- Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)

Les agents permettant de bloquer le système rénine-angiotensine de manière chronique prennent actuellement une place grandissante dans le traitement de l'HTA. La cellule endothéliale étant le siège de l'ECA, elles seront réceptives aux IEC.

IV.2.2.1- Pharmacologie moléculaire

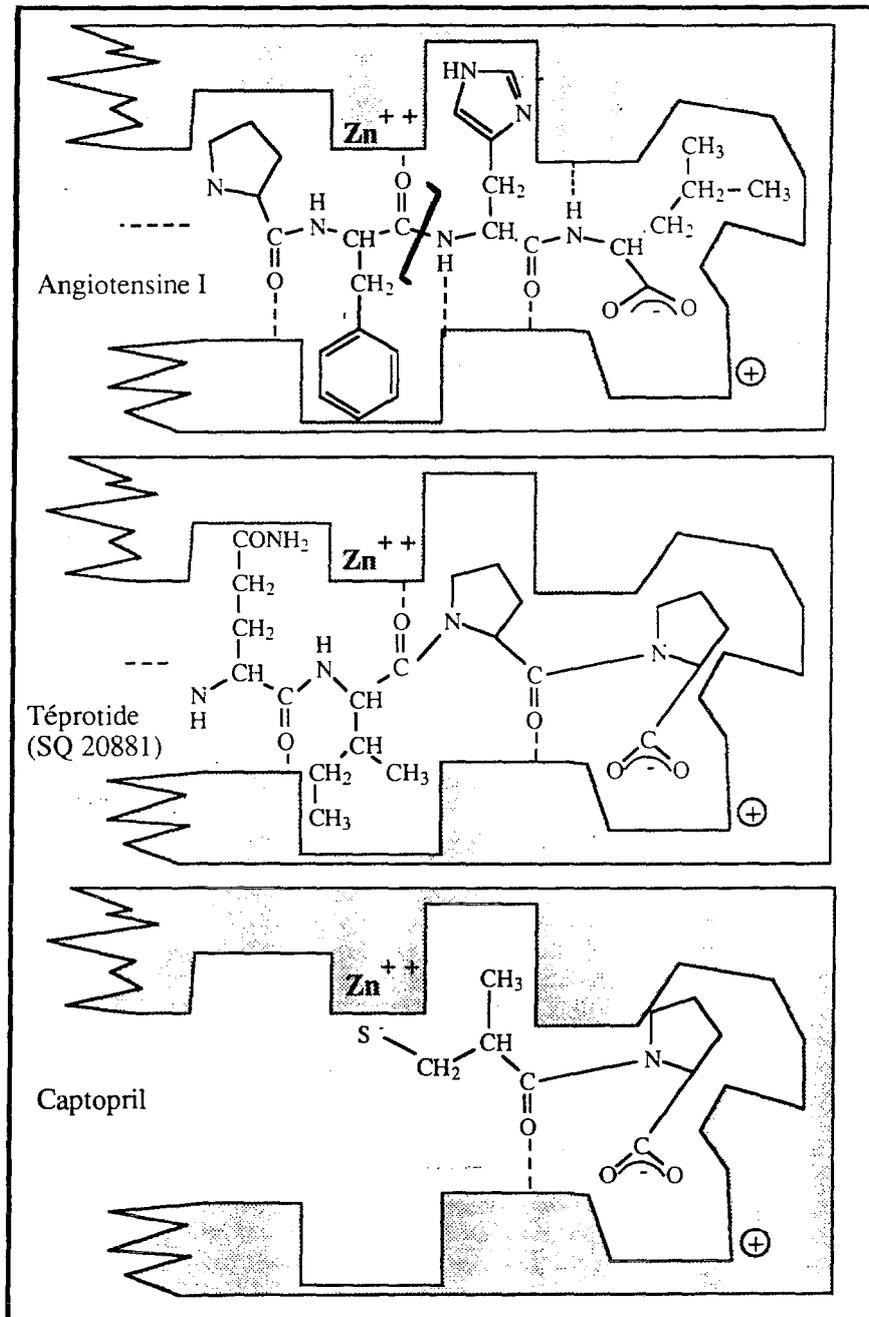
L'ECA est une peptidase qui en hydrolysant le dipeptide de l'extrémité carboxylique de l'angiotensine I, décapeptide inactif produit un octapeptide actif, l'angiotensine II. Cette enzyme peut d'autre part, assurer l'inactivation de la bradykinine.

L'enzyme de conversion comme l'ensemble des peptidases est une métalloenzyme dont l'activité est inhibée par des chélateurs de métaux comme l'EDTA. Près de son site actif se trouve un atome de zinc indispensable à l'activité. Le site actif est similaire à celui de la carboxypeptidase A pancréatique bien que cette dernière enzyme clive un seul résidu amino-acyl de l'extrémité carboxylique. On savait que le site actif de la carboxypeptidase A comporte trois éléments importants pour l'interaction avec le substrat: un centre électrophile, établissant une liaison ionique avec une fonction carboxylique, un site capable d'établir une liaison hydrogène avec une liaison peptidique COOH-terminale, et un atome de zinc solidement fixé sur l'enzyme et servant à former une liaison avec le groupement carbonyle de l'avant dernière liaison peptidique (celle qui sera clivée).

L'analogie entre les sites actifs de ces enzymes et la connaissance de la structure nécessaire des composés pour inhiber la carboxypeptidase A ont conduit les chercheurs à proposer un modèle du site actif de l'ECA et à partir de ce modèle, à synthétiser des inhibiteurs compétitifs de l'enzyme. Les IEC se définissent par leur capacité à s'opposer à la transformation de l'angiotensine I en angiotensine II.

La première substance développée a été un nonapeptide, le téprotide ou SQ 220881 qui possède une séquence identique à celle de certains peptides isolés à partir d'une vipère brésilienne, *Bothrops jararaka*. Il s'agit d'un inhibiteur compétitif. L'usage du téprotide en clinique a démontré que le blocage pharmacologique de l'ECA entraînait un effet antihypertenseur puissant. Le premier type d'inhibiteur qui correspond à des peptides ne pouvait être utilisé en thérapeutique car il est détruit lors de la prise orale et donc est seulement utilisable par voie intra-veineuse. Cet obstacle a été levé par le développement de composés actifs per os, développement qui a été rendu possible grâce à une étude très poussée des relations structure-activité des substrats et des IEC. Le premier inhibiteur actif per os, le captopril sans parenté structurale avec les peptides de venin de serpent est une substance qui contient un groupement thiol (SH): il s'agit du mercaptopropanoyl proline (figure 38).

Figure 38: Structures moléculaires de l'Angiotensine I, du Téprouide et du Captopril (57).



Ultérieurement, d'autres inhibiteurs ont été mis au point en particulier l'énalapril dont la structure diffère de celle du captopril. Hormis le fait qu'il s'agisse d'un analogue tripeptidique, les deux principales différences de l'énalapril par rapport au captopril sont d'une part l'absence de groupement thiol et d'autre part le fait que, pour être actif, cette molécule doit au préalable être transformée au niveau du foie en un diacide, l'acide énalaprilique. Il existe de nombreux autres dérivés énumérés dans la figure 39.

L'un des sites importants de l'ECA correspond à des ions zinc dont l'interaction avec l'angiotensine I est nécessaire pour que ce peptide soit hydrolysé en angiotensine II. Ce site doit être lié par l'intermédiaire de radicaux dont la présence est indispensable au niveau des IEC: groupement thiol du captopril, groupement carboxyle situé à l'intérieur de la molécule des diacides comme l'acide énalaprilique.

Plusieurs équipes ont bien mis en évidence de façon directe avec le captopril comme avec l'énalapril, la baisse de l'activité pariétale de l'ECA. Dans le poumon, la paroi aortique et le rein, le blocage de cette activité est beaucoup plus prolongé qu'au niveau du plasma et peut être objectivé pendant plusieurs jours. Ces résultats ont ensuite été reproduits avec d'autres inhibiteurs développés ultérieurement (1) (60).

IV.2.2.2- Médicaments IEC

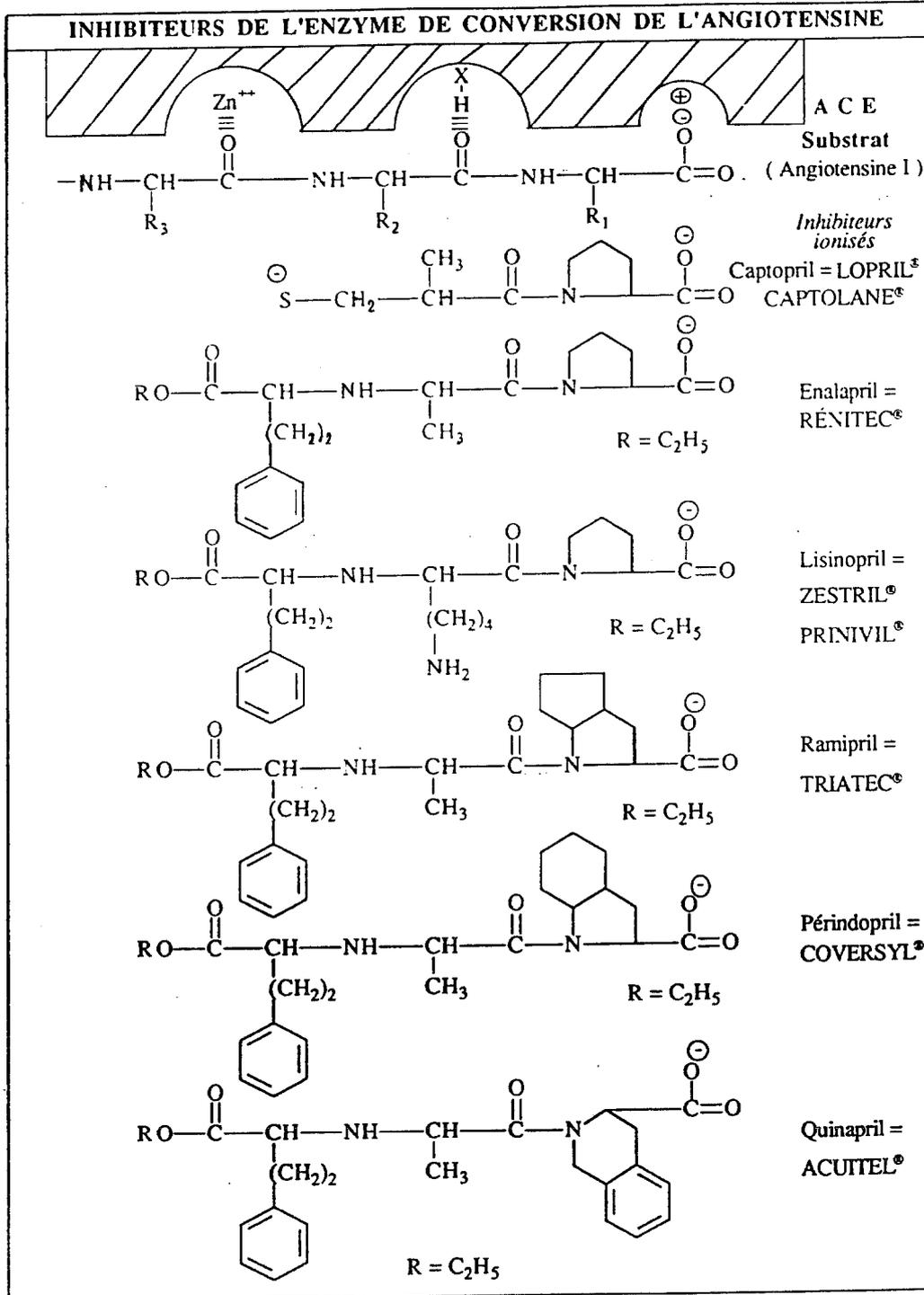
◆ Pharmacodynamie

Leurs objectifs sont de réduire les concentrations plasmatiques d'angiotensine II et d'aldostérone ainsi que d'augmenter celle de la bradykinine. Ils entraînent une baisse de pression artérielle comparable à celle des autres antihypertenseurs, d'autant plus marquée que le système rénine-angiotensine-aldostérone est plus stimulé.

Ce sont des substances vasoconstrictrices mais également stimulantes de la sécrétion d'aldostérone par le cortex surrénalien. Il en résulte:

- une diminution de la sécrétion d'aldostérone,
- une élévation de l'activité rénine plasmatique, l'aldostérone n'exerçant plus de rétrocontrôle négatif,
- une baisse des résistances périphériques totales avec une action préférentielle sur les territoires musculaires et rénaux, sans que cette baisse s'accompagne de rétention hydrosodée ou de tachycardie réflexe.

Figure 39: Structure chimique des IEC.



◆ Contre-indications

Les IEC sont formellement contre indiqués pendant la grossesse car ils sont susceptibles d'entraîner des accidents néonataux. De plus, toute association contenant un IEC avec un diurétique doit être destinée au traitement de l'HTA en cas d'échec de l'IEC seul, et doit être contre-indiquée lors de toute déplétion hydro-sodée ou d'insuffisance rénale.

◆ Précaution d'emploi

Les IEC doivent être utilisés avec précaution lors de déplétion hydro-sodée, d'hypertension rénovasculaire, d'insuffisance cardiaque, et leur posologie doit être ajustée en fonction de la clairance à la créatinine. De plus, leur association avec d'autres médicaments tels que les diurétiques hyperkaliémiants,, les sulfamides hypoglycémiants, les AINS... doit être utilisée avec précaution.

◆ Effets indésirables

Au posologie actuelles, les effets indésirables graves (protéinurie, neutropénie) ne surviennent qu'exceptionnellement et sur un terrain particulier (immunodépression). La plupart des effets indésirables bénins sont dose dépendants (céphalées, asthénie, élévation transitoire de la kaliémie, nausées, diarrhée, crampes musculaires...). La principale cause d'arrêt de traitement est l'apparition de toux, observée avec l'ensemble des médicaments de la classe.

◆ Surveillance

Il est nécessaire de surveiller régulièrement la créatininémie, la kaliémie, les transaminases, la NFS et rechercher périodiquement une protéinurie (3) (38).

IV.2.3- Les antioxydants

Le stress oxydatif causé par les RL ont été impliqués à plusieurs reprises dans la pathogénie de diverses maladies humaines. Il semble que dans ces même maladies, les défenses antioxydantes naturelles soient déficitaires. Ceci suggère que les dommages oxydatifs et la progression des maladies pourraient être retardés par une supplémentation d'antioxydants. Les eventuelles thérapies antioxydantes incluraient à la fois des enzymes antioxydantes, des vitamines ou des agents synthétiques possédants des propriétés antioxydantes. Cependant, des essais et des contrôles cliniques doivent être envisagés afin d'établir leur efficacité et leur tolérance dans les traitements de maladies humaines.

Les antioxydants peuvent être définis comme des substances qui, même à une concentration relativement faible, inhibent le taux d'oxydation de nombreuses cibles. Ils se divisent en deux grands groupes:

- les antioxydants physiologiques ou naturels, présents dans l'organisme, et
- les composés synthétiques ayant une activité antioxydante (101).

L'appréciation du rôle des RL de l'oxygène dans la pathogénèse de l'athérosclérose ouvre de nouvelles perspectives thérapeutiques. Diverses approches antiradicalaires peuvent être envisagées (figure 40):

- les mesures préventives;
- les enzymes antioxydantes;
- la protection des LDL;
- la protection des cellules cibles.

IV.2.3.1- Les mesures préventives

Elles visent à l'élimination des facteurs favorisant l'oxydation des LDL. Comme exemple nous citerons la fumée de cigarette qui semble augmenter la susceptibilité des LDL aux modifications oxydatives. La fumée de cigarette est un facteur de risque reconnu dans le développement de l'athérosclérose, et son éviction a un effet à la fois préventif et thérapeutique (117) (147).

IV.2.3.2- L'utilisation d'enzyme antioxydantes

Ce sont principalement la catalase, les glutathion peroxydase ou encore la superoxyde dismutase (SOD). Elles visent à la neutralisation ou à la biotransformation des RL de l'oxygène. Les SOD catalysent la dismutation de l'anion superoxyde en peroxyde d'hydrogène. En raison de sa faible biodisponibilité et de sa courte demi-vie, la SOD n'a pas encore trouvé d'application clinique. De plus, si le peroxyde d'hydrogène n'est pas détruit rapidement, les effets de la SOD restent incomplets, voire nocifs, dans la mesure où le peroxyde d'hydrogène est diffusible alors que l'anion superoxyde ne l'est pas. Les glutathion peroxydases assurent la dégradation du peroxyde d'hydrogène ainsi que des hydroperoxydes lipidiques, en particulier la glutathion peroxydase membranaire qui, en association avec la vitamine E, est le principal mécanisme de contrôle de la peroxydation lipidique membranaire. La catalase est, quant à elle, spécifique de la biotransformation du peroxyde d'hydrogène en eau.

Les glutathion peroxydases en tant que telles ne sont pas utilisées en clinique. Cependant, leur synthèse est étroitement liée au statut en sélénium, et plusieurs études cliniques et/ou épidémiologiques ont établi une modulation du risque cardiovasculaire en fonction des apports nutritionnels en sélénium. Le glutathion, cofacteur de la glutathion peroxydase est un métabolite clef dans le

potentiel antioxydant cellulaire puisqu'il est également piègeur de RL de l'oxygène et régénérateur de la vitamine C oxydée (98) (101) (117).

IV.2.3.3- La protection des LDL

Elle peut être le fait de vitamines antioxydantes lipophiles, de dérivés phénoliques naturels tels que les flavonoïdes, ou synthétiques tels que le probucol (42) (56).

L'alpha-tocophérol ou vitamine E et le β -carotène entrent dans la composition des LDL et les protègent des modifications oxydatives (43) (44). La vitamine E est l'antioxydant lipophile majeur du plasma humain. Incorporée dans les phospholipides externes des LDL, sa diminution est le premier témoin de l'oxydation des LDL. L'administration d' α -tocophérol semble réduire la survenue de l'athérosclérose expérimentale chez le lapin Watanabe et chez le singe; ces résultats n'ont pas été confirmés chez l'homme.

Il n'existe actuellement pas de preuves expérimentales chez l'homme, mais des évidences cliniques et épidémiologiques, soulignant la corrélation entre la consommation de vitamine E et la diminution du risque coronarien. Deux étapes prospectives récentes, conduites à large échelle, avec un suivi à 4 et 8 ans, l'une sur l'homme, l'autre sur la femme, incluant respectivement 40 000 et 80 000 sujets, ont montré qu'une supplémentation avec de hautes doses (plus de 60 UI/j) de vitamine E est associée à une diminution significative de l'incidence des maladies coronariennes, ceci dans les deux sexes. Dans la même étude la prise quotidienne de β -carotène était, quant à elle, associée à un risque coronarien plus faible chez les sujets fumeurs seulement. Des résultats similaires ont été retrouvés dans une autre étude où des supplémentations, in vivo, de vitamine E, mais non de β -carotène, semblent protéger les LDL de la peroxydation lipidique induite in vitro. Une supplémentation en vitamine E pourrait ainsi diminuer de 25 % les récurrences de sténoses après angioplastie.

Le régime alimentaire et le type de graisses absorbées peuvent influencer la qualité des lipides membranaires et la composition des LDL. Les régimes où les acides gras saturés sont substitués par les acides gras polyinsaturés ont longtemps été considérés comme bénéfiques, car d'une part ils abaissent le cholestérol plasmatique et d'autre part ils stabilisent la structure membranaire des cellules, diminuant ainsi la production de métabolites lipidiques pro-inflammatoires et la génération d'endoperoxydes réactifs.

Cependant, cet apport important en acides gras insaturés peut avoir des effets potentiellement nocifs, notamment par une baisse du cholestérol-HDL. De plus, les lipides polyinsaturés sont des cibles préférentielles (comparés aux lipides saturés) de la peroxydation lipidique. Les sujets dont les lipoprotéines

contiennent à la fois des taux normaux en acides gras polyinsaturés et des concentrations insuffisantes en antioxydants présentent des risques importants d'athérosclérose précoce. Des travaux effectués sur le lapin ont montré qu'une alimentation riche en acides oléiques (mono-insaturé) conduisait à la formation de LDL plus résistants à l'oxydation que les LDL enrichies en acides linoléique (polyinsaturé).

L'antioxydant majeur de la phase aqueuse plasmatique est l'acide ascorbique. Un de ses principaux rôles est de réduire les formes oxydées de l' α -tocophérol, régénérant ainsi les propriétés antioxydantes de ce dérivé liposoluble. Cependant, contrairement aux résultats encourageants obtenus avec les dérivés antioxydants lipophiles, une supplémentation en vitamines C n'a pas été associée à une diminution du risque coronaire.

Les flavonoïdes, substances phénoliques d'origine végétale, sont à la fois des piègeurs de RL et des chélateurs du fer, prévenant de ce fait, par inhibition la réaction de Fenton, la génération des radicaux hydroxyl et l'amplification des réactions radicalaires.

Ainsi, en dehors des acides gras et du cholestérol, d'autres constituants du régime alimentaire, comme les flavonoïdes d'origine végétale, peuvent influencer l'initiation et le développement de l'athérosclérose. Dans de nombreux pays, une consommation importante d'acides gras saturés a été associée à une mortalité élevée secondaire aux maladies cardiovasculaires, ce qui n'est paradoxalement pas le cas pour certaines régions françaises. Ce phénomène a alors été dénommé *French paradox*. Ce dernier a été étudié et la protection relative dont bénéficient les habitants de ces régions a été attribuée à la consommation régulière de vin rouge. Le vin rouge contient des substances phénoliques comme les flavonoïdes et les propriétés antioxydantes de ces composés auraient un effet protecteur contre l'oxydation des LDL et l'athérosclérose.

Le probucol, dérivé phénolique de l'acide butylique, est un exemple de médicament hypocholestérolémiant caractérisé par ses propriétés antioxydantes vis-à-vis des lipides (81) (112). Il s'incorpore dans les monocytes-macrophage et dans les CML et pourrait prévenir l'oxydation des LDL en diminuant soit la production des RL par ces cellules, soit l'activité de la lipoxygénase, d'une façon analogue à celle de la vitamine E. Dans certains de ces cas, en particulier dans l'hypercholestérolémie familiale, le probucol pourrait ralentir la progression des lésions d'athérosclérose.

L'apoprotéine E, quant à elle, possède des propriétés antioxydantes (action contre le peroxyde d'hydrogène) et diminue ainsi les phénomènes de cytotoxicité (104).

IV.2.3.4- La défense des cellules cibles

La défense des cellules cibles contre les RL sont le fait des protéines cellulaires, les heat shock proteins (HSP). Celles-ci forment une famille de protéines, extraordinairement conservées du point de vue phylogénétique, exprimées de façon constitutive et inducible lors d'un stress cellulaire. Elles fonctionnent comme des chaperons moléculaires et protègent les cellules contre les agressions thermiques (d'où l'origine de leur dénomination), radicalaires ou d'autres types de lésions cellulaires. Les HSP sont habituellement classifiées en familles et désignées selon leur mode d'induction et leur poids moléculaire (PM).

La famille des HSP 70 comprend de nombreuses protéines avec des PM compris entre 68 et 78 kD qui sont classiquement des protéines du choc thermique mais qui sont induites également lors de stress oxydants associés à de hauts niveaux de RL intracellulaires. L'expression de HSP 70 est modulée lors de nombreuses conditions pathologiques, dont l'athérosclérose, et sa synthèse a été retrouvée dans le macrophage et les cellules avoisinantes telles que les cellules endothéliales. Des marquages montrent la présence de HSP 70 au centre des lésions d'athérome, dont l'intensité est corrélée à l'épaisseur de la plaque et coïncide avec la présence de cellules inflammatoires. L'induction de HSP 70 dans les lésions d'athérosclérose pourrait représenter à la fois un marqueur de stress oxydant et/ou un mécanisme d'autoprotection. Dans des précurseurs macrophagiques, la préexposition à la chaleur protège les cellules contre la mort cellulaire secondaire à l'exposition au peroxyde d'hydrogène. L'hème oxygénase, une autre protéine de stress, spécifique du stress oxydant est induite dans les macrophages et les cellules endothéliales par l'hémine. L'hème oxygénase peut neutraliser les effets du stress oxydant soit directement en transformant la bilirubine en biliverdine, soit en chélatant le fer. Les stress oxydants qui sont associés dans les monocytes-macrophages avec la synthèse d'hème oxygénase n'induisent pas de lésions de l'ADN (contrairement à d'autres types de stress oxydants), suggérant un effet protecteur de l'hème oxygénase à ce niveau.

Des études récentes ont montré que les HSP, en particulier la HSP 70, pourraient avoir des effets protecteurs lorsqu'elles sont ajoutées de façon exogène à des cellules endothéliales. Un fait particulièrement intéressant pour les applications thérapeutiques des HSP contre l'athérosclérose est l'observation que la HSP 70 exogène augmenterait la survie des cellules aortiques provenant d'animaux normaux ou athéroscléreux. Si ces observations se confirment, des applications thérapeutiques des HSP pourront être envisagées dans un futur proche.

Cependant, les développements thérapeutiques seront peut-être ralentis par la possibilité que les HSP, en raison de leur conservation, interviennent comme antigène ou comme *carrier* de peptides immunogènes, pouvant de ce fait aggraver les lésions d'athérosclérose à un stade déjà précoce. En effet, des lésions athéromateuses peuvent être induites chez l'animal par immunisation avec la protéine de stress 65 kD (HSP 65), une protéine de stress retrouvée en grandes concentrations dans les lésions d'athérosclérose humaines (117).

Figure 40: Différentes approches antiradicalaires (117).

CIBLES THERAPEUTIQUES	MECANISMES ANTIRADICALAIRES	PARTICULARITES	ESSAIS THERAPEUTIQUES
Inhibition de la production des RLO	Eviction des facteurs de risque Lipides de l'alimentation	Prévention primaire Modification des lipides membranaires et des LDL	oui, prévention, par exemple du tabagisme oui, les LDL riches en acide oléique seraient protégées de l'oxydation
Neutralisation des RLO dès leur production	Superoxyde dismutase	Catalyse la dismutation du superoxyde	non, mauvaise biodisponibilité
	Glutathion peroxydase Catalase	Catalyse la réduction du peroxyde d'hydrogène Action sur les hydro- et lipoperoxydes	oui, modulation du risque cardiovasculaire par les apports en sélénium
Protection des LDL contre l'oxydation	Vitamine E β -carotène	Principaux antioxydants de la phase lipidique	oui, rôle protecteur de la vitamineE oui, effet protecteur du β -carotène chez le fumeur
	Vitamine C	Antioxydant de la phase aqueuse	oui, pas d'effet protecteur in vivo
	Flavonoïdes Médicaments	Antioxydants des dérivés lipidiques	oui, <i>French paradox</i> oui, résultats préliminaires
Mécanismes de protection des cellules	<i>Heat shock proteins</i>	Inhibition de la peroxydation lipidique ? Inhibition de la PLA2 ? Augmentation des enzymes antioxydantes ?	non, perspectives d'avenir

V- CONCLUSION

THESE SOUTENUE PAR : LUCANO MARTINE

TITRE : ROLE DE LA CELLULE ENDOTHELIALE DANS
L'ATHEROSCLEROSE

CONCLUSIONS

La cellule endothéliale vasculaire possède de nombreuses fonctions biologiques importantes dans le maintien du potentiel artériel. L'endothélium exerce en effet plusieurs actions de régulation de la fonction vasculaire:

- régulation du tonus vasculaire;
- inhibition de l'activité plaquettaire;
- maintien d'un équilibre favorable entre thrombogénèse et fibrinolyse;
- régulation du recrutement des cellules inflammatoires dans la paroi vasculaire.

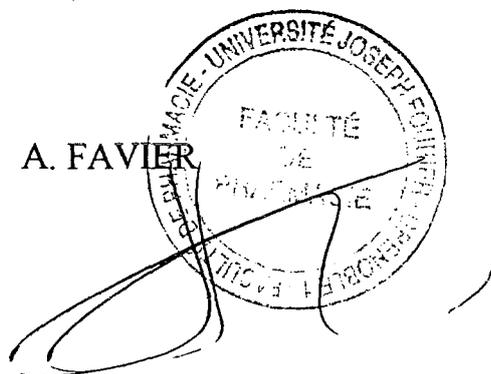
Dans l'athérosclérose, le concept de dysfonction endothéliale se réfère à des anomalies de ces fonctions qui seront responsables alors de la formation de plaques athéromateuses.

De nombreux facteurs de risque de la maladie sont connus comme des agents perturbant les fonctions endothéliales et favorisant ainsi l'initiation et la progression des plaques. La connaissance du mode d'action de ces facteurs sur la cellule endothéliale permettra la mise en place de nouvelles perspectives thérapeutiques.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Grenoble, le

LE DOYEN

A. FAVIER



LE PRESIDENT DE THESE

DOCTEUR M.J. RICHARD (HDR)

BIBLIOGRAPHIE

- (1) Andrejate M., Safar M., Laurent S., Montastruc J.L., Ostermann G. Les antihypertenseurs. Ellipses 1991.
- (2) Avogaro P., Bittolo Bon G., Gazzolato G. Presence of a modified LDL in humans. *Arteriosclerosis* 1988 : 79-87.
- (3) Avouac B., Puech A., Giri I. et al. Fiches pharmaceutiques. Octobre 1997.
- (4) Berliner J.A., Heinecke J.W. The role of oxidized lipoproteins in atherogenesis. *Free Radic Biol Med* 1996 : 20 : 707-727.
- (5) Berliner J.A., Navab M., Fogelman A.M. et al. Atherosclerosis: Basic mechanisms: Oxidation, inflammation and genetics 1995. *Circulation* 91 : 2488-2496.
- (6) Berliner J.A., Haberland M. The role of oxidized LDL in atherogenesis. *Curr Opin Lipidol* 1993 : 4 : 373-381.
- (7) Berliner J.A., Territo M.C., Sevanian A. et al. Minimally modified LDL stimulates monocyte endothelial interactions. *J Clin Invest* 1990 : 85 : 1260-1266.
- (8) Bönner G., Rahn K.H. Prostacycline et hypertension. Springer-Verlag 1989.
- (9) Borsum T. Biochemical properties of vascular endothelial cells. *Virchows Archiv B Cell Pathol* 1991 : 60 : 279-286.
- (10) Bourin M., Lievre M., Allain H. Cours de pharmacologie. Ellipses 1993.
- (11) Bratt J., Gyllenhammar H. The role of nitric oxide in lipoxin A4 induced polymorphonuclear neutrophil dependant cytotoxicity to human vascular endothelium in vitro. *Arthritis Rheum* 1995 : 38 (6) : 768-776.
- (12) Braunwald E., Elliot M., Antman M.D. et al. Traité de médecine cardio-vasculaire. Tome II. Piccin 1996.

(13)Bruckert E., Giral P., Dairou F., De Gennes J.L. Lipoprotéines de haute densité-cholestérol: métabolisme et rôle dans l'athérosclérose. La presse médicale 1988 : 17 : 862-866.

(14)Bucala R. Lipid and lipoprotein oxidation: basic mechanisms and unresolved questions in vivo. Redox Report 1996 : 2 (5) : 291-307.

(15)Cachera J.P., Bourassa M. La maladie coronarienne. Flammarion 1980.

(16)Camejo G., Hurt-Camejo E., Olsson U., Bondjers G. Proteoglycans and lipoproteins in atherosclerosis. Curr Opin Lipidol 1993 : 4 : 385-391.

(17)Camilleri J.P., Fiessinger J.N., Berry C., Bariety J. Les maladies de la paroi artérielle. Flammarion 1987.

(18)Casino P.R., Kilcoyne C.M., Quyyumi A.A., Hoeg J.M., Panza J.A. The role of nitric oxide in endothelium-dependant vasodilatation of hypercholesterolemic patients. Circulation 1993 : 88 : 2541-2547.

(19)Cavaillon J.M. La participation des cytokines au cours des mécanismes inflammatoires. Pathol Biol 1993 : 41 (8 bis) : 799-811.

(20)Cherchi G.M., Formato M., Demuro P., Masserini M., Tarani I., De Luca G. Modification of LDL induced by the interaction with human plasma glycosaminoglycan-protein complexes. Biochim Biophys Acta 1994 : 1212 : 345-352.

(21)Chin J.H., Azhar S., Hoffman B.B. Inactivation of endothelial derived relaxing factor by oxidized lipoproteins. J Clin Invest 1992 : 89 : 10-18.

(22)Chinellato A., Ragazzi E. Receptor mediated pathways of endothelium activity in experimental atherosclerosis. Pharmacol Res 1995 : 31 (3-4) : 163-168.

(23)Coffey M.D., Cole R.A., Colles S.M., Chisolm G.M. In vitro cell injury by oxidized LDL involves lipid hydroperoxide induced formation of alkyl, lipid, and peroxy radicals. J Clin Invest 1995 : 96 (4) : 1866-1873.

- (24)Cohen A. Cardiologie et pathologie vasculaire. Estem 1997.
- (25)Collins T. Endothelial nuclear factor kB and the initiation of the atherosclerotic lesion. Lab Invest 1993 : 5 : 599-608.
- (26)Corvol P. L'endothélium, plaque tournante de la vasomotricité et de la trophicité de la paroi artérielle. Med Sci 1993 : 9 : 1050-1060.
- (27)Cusching S.D., Berliner J.A., Valente A.J. et al. Minimally modified LDL induces monocyte chemotactic proteins 1 in human endothelial and smooth muscle cells. Proc Natl Acad Sci USA 1990 : 87 : 5134-5138.
- (28)Darley V.S., Mar V.M., Hogg H., O'Leary V., Moncada S. The simultaneous generation of peroxide and nitric oxide can initiate lipid peroxidation in human LDL. Free Radic Res Commun 1992 : 17: 19-26.
- (29)Daugherty A., Roselaar S.E. Lipoprotein oxidation as a mediator of atherogenesis: Insights from pharmacological studies. Cardiol Res 1995 : 29: 297-311.
- (30)Davies M.J. Atherosclerosis. British Heart J 1993 : 69 (suppl) : S3-S11.
- (31)Deliconstantinos G., Villiotou V., Stavrides J.C. Modulation of particulate nitric oxide synthase activity and peroxynitrite synthesis in cholesterol enriched endothelial cell membranes. Biochem Pharmacol 1995 : 49 (11) : 1589-1600.
- (32)Demuth K., Myara I., Moatti N. Biologie de la cellule endothéliale et athérogenèse. Ann Biol Clin 1995 : 53 : 171-189.
- (33)Denis B. Aide mémoire de séméiologie et de pathologie cardiovasculaire. Service de cardiologie-Hôpital A. Michallon Grenoble 1989.
- (34)Dicorletto P.E., Soyombo A.A. The role of endothelium in atherogenesis. Curr Opin Lipidol 1993 : 4 : 364-372.
- (35)Dievart F., Everaere S. Actualités et attitudes pratiques dans la maladie athéromateuses. Réalités cardiologiques 1995 : 84 (suppl) : 3-26.

- (36)Diez-Roux A.V., Nieto F.J., Comstock G.W., Howard G., Szklo M. The relationship of active and passive smoking to carotid atherosclerosis 12-14 years later. *Prev Med* 1995 : 24 (1) : 48-55.
- (37)Di Matteo J., Vacheron A. *Cardiologie*. Expansion scientifique Française 1987.
- (38)Dorosz P. *Guide pratique des médicaments*. Maloine 1996.
- (39)Doutremepuich C. *Radicaux libres et thrombose*. Faculté de Pharmacie Bordeaux 1995.
- (40)Drake T.A., Hannani K., Fei H., Lavi S., Berliner J.A. Minimally modified LDL induces tissue factor expression in cultured human endothelial cells. *Am J Pathol* 1991 : 138 : 601-607.
- (41)Esterbauer H. Cytotoxicity and genotoxicity of lipid oxidation product. *Am J Clin Nutr* 1993 : 57 (suppl) : 779S-786S.
- (42)Esterbauer H., Gebicki J., Puhl H., Jurgens G. The role of lipid peroxidation and antioxidants in oxidative modification of LDL. *Free Radic Biol Med* 1992 : 13 : 341-390.
- (43)Esterbauer H., Puhl H., Waeg G., Krebs A., Deiber-Rotheneder M. The role of vitamine E in lipoprotein oxidation. In: Packer L., Fuchs J., eds. *Vitamine E: Biochemistry and clinical application*. New York: Marcel Dekker, Inc 1992 : 649-671.
- (44)Esterbauer H., Stiegl G., Puhl H. The role of vitamine E and carotenoids in preventing oxidation of low density lipoproteins. *Ann NY Acad Sci* 1989 : 570 : 254-267.
- (45)Fajardo L.F. The complexity of endothelial cells. *Am J Clin Pathol* 1989 : 92 : 241-250.
- (46)Faruqi R.M., Di Corletto P.E. Mechanisms of monocyte recruitment and accumulation. *Br Heart J* 1993 : 69 (suppl) : S19-S29.

- (47)Fielding C.J. and P.E. Molecular physiology of reverse cholesterol transport. *Journal of Lipid Research* 1995 : 36 : 211-228.
- (48)Flavahan N;A. Atherosclerosis or lipoprotein- induced endothelial dysfunction. *Circulation* 1992 : 85 (5) : 1927-1936.
- (49)Fogelman A.M., Berliner J.A., Rajavashisth T.B. et al. Molecular and cellular interactions in the early development of the atherosclerotic lesion. *J Drug Dev* 1990 : 3 (suppl 1) : 143-146.
- (50)Fossel E.T., Zanella C.L., Fletcher J.G., Hui K.K.S. Cell death induced by peroxidized LDL: endopepsis. *Cancer Res* 1994 : 54 : 1240-1248.
- (51)Freeman M.W. Macrophage scavenger receptors. *Curr Opin Lipidol* 1994 : 5 : 143-148.
- (52)Fruchard J.C., Duriez P. Free radicals and atherosclerosis. In: Rice-Evans C.A., Burdon R.H. eds. *Free radical damage and its control*. Elsevier Science B.V. 1994 : 257-280.
- (53)Fuhrman B., Oiknine J., Keidar S., Ben-Yaish L., Kaplan M., Aviram M. Increased uptake of LDL by oxidized macrophages is the result of an initial enhanced LDL receptor activity and of a further progressive oxidation of LDL. *Free Radic Biolo Med* 1997 : 23 (1) : 34-46.
- (54)Galis Z.S., Alavi M.Z., Moore S. Co-localisation of aortic apolipoprotein B and chondroitin sulfate in an injury model of atherosclerosis. *Am J Pathol* 1993 : 142 (5) : 1432-1438.
- (55)Gall J., Bassenge E., Busse R. Oxidized LDL potentiate vasoconstrictions to various agonists by direct interaction with vascular smooth muscle. *Circ Res* 1990 : 66 : 1287-1293.
- (56)Gaziano J. Antioxydant vitamins and coronary artery disease risk. *The American Journal of Medicine* 1994 : 97 (suppl) : 18S-28S.
- (57)Gebuhrer V., Murphy J.F., Bordet J.C., Reck M.P., McGregor J.L. Oxidized LDL induces the expression of P-selectin on human endothelial cells. *Biochem J* 1995 : 306 : 293-298.

- (58) Gerritsen M.E., Niedbala M.J., Szczepanski A., Carley W.W. Cytokine activation of human macro-and-microvessel-derived endothelial cells. *Blood Cell* 1993 : 19 : 325-342.
- (59) Gertz S.D., Gimple L.W., Ragosta M. et al. Reponse of femoral arteries of cholesterol fed rabbit to balloon angioplasty with or without laser; emphasis on the distribution of foam cells. *Exp Mol Pathol* 1993 : 59 (3) : 225-243.
- (60) Gies J.P. *Bases de pharmacologie moléculaire*. Ellipses 1993.
- (61) Glantz A.S., Parmley W.W. Passive smoking and heart disease: mechanisms and risk. *JAMA* 1995 : 273 (13) : 1047-1053.
- (62) Godin C., Caprani A., Dufaux J., Flaud P. Interaction between neutrophils and endothelial cells. *J Cell Sci* 1993 : 106 : 441-442.
- (63) Goodman Jones B., Andrew Rose F., Tudball N. Lipid peroxidation and homocysteine induced toxicity. *Atherosclerosis* 1994 : 105 : 165-170.
- (64) Guretzki H.J., Gerhitz K.D., Olgemöller B., Schleicher E. Atherogenic levels of LDL after the permeability and composition of the endothelial barrier. *Atherosclerosis* 1994 : 107 : 15-24.
- (65) Hansson G.K., Geng Y.J., Holm J., Hardhammar P., Wennalm A., Jennische E. Arterial smooth muscle cells express nitric oxide synthase in response to endothelial injury. *J Exp Med* 1994 : 180 (2) : 733-738.
- (66) Hansson G.K. Immune and inflammatory mechanisms in the development of atherosclerosis. *Br Heart J* 1993 : 69 (suppl) : S38-S41.
- (67) Hensen A. Biochemical and functional characterization of endothelin peptides with special reference to vascular effects. *Acta Physiologica* 1991 : 142 (suppl) : 4-11.
- (68) Hennig B., Diana J.N., Toborek M., McClain C.J. Influence of nutriment and cytokines on endothelial cell metabolism. *J Am Coll Nutr* 1994 : 13 (3) : 224-231.

- (69)Henriksen T., Mahoney E.M., Steinberg D. Interaction of plasma lipoproteins with endothelial cells. *Ann NY Acad Sci USA* 1982 : 401 : 102-116.
- (70)Hogg N., Kalyanara B., Joseph J., Struck A., Parthasarathy S. Inhibition of LDL oxidation by nitric oxide. *FEBS* 1993 : 334 (2) : 170-174.
- (71)Howard G.C., Pizzo S.V. Biology of disease. Lipoprotein (a) and its role in atherothrombotic disease. *Lab Invest* 1993 : 69 (4) : 373-386.
- (72)Hurt E., Camejo G. Effect of arterial proteoglycans on the interaction of LDL with human monocyte-derived macrophages. *Atherosclerosis* 1987 : 67 : 115-126.
- (73)Jacobs M., Plane F., Bruckdorfer K.R. Native and oxidized LDL have different inhibitory effects on endothelium-derived relaxing factor in the rabbit aorta. *Br J Pharmacol* 1990 : 100 : 21-26.
- (74)Jamieson D.G., Usher D.C., Rader D.J, Lavi E. Apolipoprotein (a) deposition in atherosclerotic plaques of cerebral vessels. A potential role for endothelial cells in lesion formation. *Am J Pathol* 1995 : 147 (6) : 1567-1574.
- (75)Jialal I., Devaraj S. LDL oxidation, antioxidants, and atherosclerosis: a clinical biochemistry perspective. *Clinical Chemistry* 1996 : 42 (4) : 498-506.
- (76)Johnson R.L., McGregor P.R., Taylor R.N., Poston R.N. Increase in the adhesion molecule P-selectin in endothelium overlying atherosclerosis plaques- Coexpression with intercellular adhesion molecule-1. *Am J Pathol* 1994 : 144: 952-961.
- (77)Kähler J., Conforto A., Dudek R., Termin A., Bing R.J. Synthesis of leucotrienes by freshly harvested endothelial cells. *J Mol Cell Cardiol* 1993 : 25 : 647-653.
- (78)Karmansky I., Gruener N. Structure and possible biological roles of Lp (a). *Clin Biochem* 1994 : 27 : 151-163.

- (79)Katzung G. Pharmacologie fondamentale et clinique. Piccin 1992.
- (80)Kawamura M., Heinecke J.W., Chait A. Pathophysiologic concentrations of glucose promote oxidative modification of LDL by a superoxide dependant pathway. J Clin Invest 1994 : 94 : 771-820.
- (81)Keaney J.F., Xu A., Cunningham D., Jackson T., Frei B., Vita J.A. Dietary probucol preserves endothelial function in cholesterol fed rabbits by limiting vascular oxidative stress and superoxide generation. J Clin Invest 1995 : 95 (6) : 2520-2529.
- (82)Kieffer E. Traumatismes artériels. AERCU 1995.
- (83)Kim M.J., Dawes J., Jessup W. Transendothelial transport of modified LDL. Atherosclerosis 1994 : 108 : 5-17.
- (84)Kim J.A., Territo M.C., Wayner T.M. et al. Partial characterisation of leucocyte binding molecules on endothelial cells induced by minimally oxidized LDL. Arterioscl Thromb 1994 : 14 : 427-433.
- (85)Krauss R.M. The tangled web of coronary risk factors. The American Journal of Medicine 1991 : 90 (suppl) : 36S-41S.
- (86)Krieger M., Acton S., Ashkenas J., Pearson D., Penman M., Resnick D. Molecular flypaper and atherosclerosis: structure of the macrophage scavenger receptors. J Biol Chem 1993 : 268 : 4569-4572.
- (87)Kruh J. Biochimie II métabolismes. Hermann 1989.
- (88)Leake D.S. Oxidized LDL and atherogenesis. Br Heart J 1993 : 69 : 476-478.
- (89)Lehr H.A., Kress E., Menger M.D. et al. Cigarette smoke elicits leucocyte adhesion to endothelium in hamsters: inhibition by CuZn-SOD. Free Radic Biolo Med 1993 : 14 : 573-581.

- (90)Lehr H.A., Seemuller J., Hubner C., menger M.D., messmer K. Oxidized LDL induced leucocyte endothelium interaction in vivo involves the receptor for platelet activating factor. *Arterioscler Thromb* 1993 : 13 : 1013-1018.
- (91)Lin S.J., Jan K.M., Weinbaum S., Chien S. Transendothelial transport of LDL in association with cell mitosis in rat aorta. *Arteriosclerosis* 1989 : 9 : 230-236.
- (92)Liu A.C., Lawn R.M. Vascular interactions of lipoprotein (a). *Curr Opin Lipidol* 1994 : 5 : 269-273.
- (93)Loscalzo J. Nitric oxide and vascular disease. *N Engl J Med* 1995 : 333 (4) : 251-253.
- (94)Lotersztajn S. Les endothélines. *Med Sci* 1993 : 9 : 1084-1093.
- (95)Luc G., Leclerc J.M., Bard J.M., Hachulla E., Fruchart J.C., Devulder B. Cholestérol et athérosclérose. Masson 1990.
- (96)Lum H., Malik A.B. Regulation of vascular endothelial barrier function. *Am J Physiol* 1994 : 267 : L223-L241.
- (97)Lüscher T.F. The endothelium as target and mediator of cardiovascular disease. *Eur J Clin Invest* 1993 : 23 : 670-685.
- (98)Lynch S.M., Frei B. Antioxidants as anti-atherogens: Animal studies. In : Frei B., ed. *Natural Antioxidants in human health and disease*. Orlando, Fl; Academic Press 1994.
- (99)Mantovani A., Bussolino F., Dejana E. Cytokine regulation of endothelial cell function. *FASEB J* 1992 : 6 : 2591-2599.
- (100)Matsumoto A., Naito M., Itako H. et al. Human macrophage scavenger receptors; primary structure, expression, and localization in atherosclerotic lesions. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990 : 87 : 9133-9137.

- (101)Maxwell S.R.J. Prospects for the use of antioxydant therapies. *Drugs* 1995 : 49 (3) : 345-361.
- (102)McEver R.P. Leucocyte endothelial cell interaction. *Curr Opin Cell Biol* 1992 : 4 : 840-849.
- (103)Metais P., Agneray J., Ferard G. et al. *Biochimie clinique 2: Biochimie métabolique*. Simep 1985.
- (104)Miyata M., Smith J.D. Apolipoprotein E allele-specific antioxydant activity and effects on cytotoxicity by oxidative insults and β amyloid peptides. *Nature Genetics* 1996 : 14 : 55-62.
- (105)Miyachi T., Yanagisawa M., Tomizawa T. Increased plasma concentration of endothélin-1 and big endothelin-1 in acute myocardial infaction. *Lancet* 1989 : 2: 53-54.
- (106)Naruse K., Shimisu K., Muramatsu M. et al. Long term inhibition of NO synthesis promotes atherosclerosis in the hypercholesterolemie rabbit thoracic aorta. *Arterioscler Thromb* 1994 : 14 : 746-752.
- (107)Nordestgaard B.G., Nielson L.B. Atherosclerosis and arterial influx of lipoproteins. *Curr Opin Lipidol* 1994 : 5 : 252-257.
- (108)Noris M., Morigi M., Donadelli R. et al. Nitric oxide synthesis by cultured endothelial cell is modulated by flow conditions. *Circ Res* 1995 : 76 (4) : 536-543.
- (109)O'Brien K.D., Allen A.D., McDonald T.O. et al. VCAM-1 is expressed in human coronary atherosclerotic plaques. *J Clin Invest* 1993 : 92 : 945-951.
- (110)Ohara Y., Peterson T.E., Sayegh H.S., Subramanian R.R., Wilcox J.N., Harrison D.G. Dietary correction of hypercholesterolemia in the rabbit normalizes endothelial superoxide anion production. *American Heart Association* 1995 : 92 : (4) : 898-903.

- (111) Parthasarathy S., Weiland E., Steinberg D. A role for endothelial cell lipooxygenase in the oxidative modification of low density lipoprotein. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989 : 86 : 1046-1050.
- (112) Parthasarathy S., Young S.G., Witztum J.L., Pittman R.C., Steinberg D? Probucol inhibits oxidative modification of LDL. *J Clin Invest* 1986 : 77 : 641-644.
- (113) Pearson T.A., Heiss G. Quantitative imaging, risk factors, prevalence and change. *Atherosclerosis* 1993 : 87 (suppl) : II2-II33.
- (114) Pech M.A., Myara I., Moatti N. Influence of culture medium characteristics on the ability to oxidise LDL. *Bioelectrochem Bioenerg* 1993 : 29 : 277-288.
- (115) Pech M.A., Myara I., Védie B., Moatti N. LDL modifiées et athérosclérose: nature des modifications, propriétés physicochimiques et biologiques. *Ann Biol Clin* 1992 : 50 : 213-227.
- (116) Peng H., Rajavashisth T.B., Libby P., Liao J.K. Nitric oxide inhibits MCSF gene transcription in vascular endothelium. *J Biol Chem* 1995 : 270 : 17050-17055.
- (117) Perin-Minisini M., Richard M.J., Polla B.S. Radicaux libres de l'oxygène: rôle pathogéniques dans l'athérosclérose. *Sang Thrombose Vaisseaux* 1994 : 6 : 321-329.
- (118) Pieri F., Kirkiacharian S. *Pharmacologie et thérapeutique*. Ellipses 1992.
- (119) Pietrzik K., Brönstrup A. Causes and consequences of hyperhomocystinemia. *Internat J Vit Nutr Res* 1997 : 67 : 389-395.
- (120) Pritchard K.A., Scharz M.S., Medow M.S., Stemerman M.B. Effect of LDL on endothelial cells membrane fluidity and mononuclear cell attachment. *Am J Physiol* 1991 : 260 : C43-C49.

(121)Radi R., Beckman J.S., Bush K.M., Freeman B.A. Peroxynitrite induced membrane lipid peroxidation: The cytotoxic potential of superoxide and nitric oxide. Arch Biochem Biophys 1991 : 288 : 481-487.

(122)Raines E.W., Ross R. Smooth muscle cells and the pathogenesis of the lesions of atherosclerosis. Br Heart J 1993 : 69 (suppl) : S30-S37.

(123)Rajavashisth T.B., Yamada H., Mishra N.K. Transcriptional activation of the MCSF gene by minimally modified LDL: Involvement of NFkB. Arterioscl Thromb Vasc Biol 1995 : 15 : 1591-1598.

(124)Robinson D., Ferns G.A.A., Bevan E.A., Stocks J., Williams P.T., Galton D.J. High density lipoprotein subfractions and coronary risk factors in normal men. Arteriosclerosis 1987 : 7 : 341-346.

(125)Rodgers G.M. Hemostatic properties of normal and perturbed vascular cells. FASEB 1988 : 2 : 116-123.

(126)Rosen G.M., Freeman B.A. Detection of superoxide generated by endothelial cells. Proc Natl Acad Sci USA 1984 : 81 : 7269-7273.

(127)Rosenkranz-Weiss P., Sessa W.C., Milstien S., Kaaufman S., Watson S.A., Pober J.S. Regulation of nitric oxide synthesis by proinflammatory cytokines in human umbilical vein endothelial cells. J Clin Invest 1994 : 93 : 2236-2243.

(128)Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. Nature 1993 : 362 : 801 -809.

(129)Scanu A.M Structural basis for the presumptive atherothrombogenic action of lipoprotein (a). Biochem Pharmacol 1993 : 46 (10) : 1675-1680.

(130)Schorderet M. et al. Pharmacologie des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques. Statkine 1988.

(131)Shyy Y.J., Wicktam L.L. et al . Human monocyte colony-stimulating factor stimulates the gene expression of monocyte chemotactic proteine-1 and increase the adhesion of monocytes to endothelial monolayers. *J Clin Invest* 1993 : 92 : 1745-1751.

(132)Shyy Y.J., Li Y.S., Kolattukudy P.E. Activation of MCP-1 gene expression is mediated through multiple signaling pathways. *Biochem Biophys Res Commun* 1993 : 192 : 693-699.

(133)Siekmeier R., Wulfroth P., Wieland H., Grob W., Marz W. LDL susceptibility to in vitro oxidation in healthy smokers and nonsmokers. *Clinical Chemistry* 1996 : 42 (4) : 524-530.

(134)Sobey C.G., Brooks R.M., Heistad D.D. Evidence that expression of inducible nitric oxide synthase in response to endotoxin is augmented in atherosclerotic rabbits. *Circ Res* 1995 : 76 (4) : 536-543.

(135)Sorrentino R., Pinto A. Effect of methyl guanidine on rat blood pressure: role of endothelial nitric oxide synthase. *Circ Res* 1995 : 77 (3) : 510-518.

(136)Sparrow C.P., Olszewski J. Cellular oxidation of LDL is caused by thiol production in media containing transition metal ions. *J Lipid Res* 1993 : 34 : 1219-1228.

(137)Sparrow C.P., Parthasarathy S., Steinberg D. Enzymatic modification of LDL by purified lipoxygenase plus phospholipase A2 mimics cell mediated oxidative modification. *J Lipid Res* 1988 : 29 : 745-753.

(138)Stehouwer D.A. Is the increase in plasma Von Willebrand factor concentrations in diabetes mellitus related to insulin levels? *Thromb Haemost* 1994 : 71 (3) : 398-399.

(139)Steinberg D. Role of superoxide in endothelial cell modification of LDL. *Biochim Biophys Acta* 1988 : 959 : 20-30.

- (140)Steinbrecher U.P., Parthasarathy S., Leake D.S., Witztum J.L., Steinberg D. Modification of LDL by endothelial cells involves lipid peroxidation and degradation of LDL phospholipids. Proc Natl Acad Sci USA 1984 : 81 : 3883-3887.
- (141)Takeya M., Yoshimura T., Leonard E.J., Takahashi K. Detection of monocyte chemoattractant protein-1 in human atherosclerotic lesions by anti-monocyte chemoattractant protein-1 monoclonal antibody. Hum Path 1993 : 24 : 534-539.
- (142)Tall A.R. Plasma high density lipoproteins: metabolism and relationship to atherogenesis. J Clin Invest 1990 : 86 : 379-384.
- (143)Tanner F.C., Noll G., Boulanger C.M., Lüscher T.F. Oxidized LDL inhibit relaxation of porcine coronary arteries. Role of scavenger receptor and endothelium-derived nitric oxide. Circulation 1991 : 83 : 2012-2020.
- (144)Taubman M.B. gene induction in vessel wall injury. Thromb Haemost 1993 : 70 (1) : 180-183.
- (145)Tedgui A., Levy B. Biologie de la paroi artérielle: aspects normaux et pathologiques. Masson 1994.
- (146)Thiermermann C., Mitchell J.A., Ferns G.A.A. Eicosanoids and atherosclerosis. Curr Opin Lipidol 1993 : 4 : 401-406.
- (147)Thomas D. et al. Cardiologie. Ellipses 1994.
- (148)Ubbink J.B., Hayward Vermaak W.J., Merwe A., Becker P.J., Delport R., Potgieter H.C. Vitamin requirements for the treatment of hyperhomocysteinemia in humans. J Nutrition 1994 : 124 : 1927-1933.
- (149)Vane J.R., Anggard E.E., Botting P.M. Mechanisms of disease. Regulatory junctions of the vascular endothelium. N Engl J Med 1990 : 323 : 27-36.

(150)Van Hinsberg V.W., Scheffer M., Havekes L., Kempen H.J.M. Role of endothelial cells and their products in the modification of LDL. *Biochim Biophys Acta* 1986 : 878 : 49-64.

(151)Van Lenten J.B., Prieve J., Navab M., Hama S., Lusis A.J., Fogelman A.M. Lipid induced changes in intracellular iron homeostasis in vitro and in vivo. *J Clin Invest* 1995 : 95 (5) : 2104-2110.

(152)Van Rollins M., Kaduca T.L., Knapp H.R., Spector A.A. 14, 15 epoxyeicosatrienoic acid metabolism in endothelial cells. *J Lipid Res* 1993 : 34 : 1931-1942.

(153)Vasile E., Simionescu M. and N. Visualization of the binding, endocytosis, and transcytosis of LDL in the arterial endothelium in situ. *J Cell Biol* 1983 : 96 : 1677-1689.

(154)Vijayagopal P. Regulation of the metabolism of lipoprotein-proteoglycan complexes in human monocyte-derived macrophages. *Biochem J.* 1994 : 301 : 675-681.

(155)Witztum J.M. Role of oxidized LDL in atherogenesis. *Br Heart J* 1993 : 69 (suppl) : S12-S18.

(156)Witztum J.L., Steinberg D. Role of LDL in atherogenesis. *J Clin Invest* 1991 : 88 : 1785-1792.

(157)Xu C.B., Stavenow L., Pessah-Rasmussen H. Interactions between cultured bovine arterial endothelial and smooth muscle cells; effect of modulated LDL on cell proliferation and prostacyclin release. *Scand J Clin Lab Invest* 1994 : 54 (3) : 191-198.

(158)Yang C.Y., GU Z.W., Yang H.X., Yang M., Gotto A.M., Smith C.V. Oxidative modifications of apo B100 by exposure of LDL to HOCl in vitro. *Free Radic Biol Med* 1997 : 23 : 82-89.

(159)Yla-Herttuala S., Palinski W., Butler S.W., Picard S., Steinberg D., Witztum J.L. Rabbit or human atherosclerotic lesions contain IgG that recognizes epitopes of oxidized LDL. *Arterioscl Thromb* 1994 : 14 (1) : 32-40.

(160)Yla-Herttuala S., Rosenfield M.E., Parthasarathy S. et al. Evidence for the presence of oxidatively modified low density lipoprotein in atherosclerotic lesions of rabbit and man. *J Clin Invest* 1989 : 84 : 1086-1095.

(161)Yokoyama M., Hirata K.I., Miyaka R., Akita H., Fukusaki Y.V. and H. Lysophosphatidylcholine: essential role in the inhibition of endothelium-dependant vasorelaxation by oxidized LDL. *Biochem Biophys Res Commun* 1990 : 168 : 301-308.

(162)Zeicher A.M., Schächinger V., Minners J. Long term cigarette smoking impairs endothelium dependant coronary arterial vasodilator function. *American Heart Association* 1995 : 92 (5) : 1094-1100.

SIGLES

ET

ABREVIATIONS

ACAT : acyl cholestérol acyl transférase
ADH : hormone antidiurétique
AGPI : acides gras polyinsaturés
AMPc : adénosine monophosphate cyclique
ANP : peptide natriurétique auriculaire
AVC : accidents vasculaires cérébraux
BNP : brain natriurétic peptide
BMI : body masse index
CE : cellule endothéliale
CMH : complexe majeur d'histocompatibilité
CML : cellules musculaires lisses
CPK : créatine phosphokinase
CSF : colony stimulating factor
CSPG : chondroïnes sulfate protéoglycane
DMS-LDL : diméthylsulfoxyde LDL
DNID : diabète non insulino-dépendant
DSPG : dermatan sulfate protéoglycane
ECA : enzyme de conversion de l'angiotensine
EDTA : ethylenediamine tétraacétic acid
EDRF : facteur relaxant dérivé de l'endothélium
ELAM : endothelial leucocyte adhesion molecule
Et1 : endothélin 1
FGF : fibroblast growth factor
FNA : facteur natriurétique auriculaire
GM-CSF : granulocyte-macrophage colony stimulating factor
GMPc : guanosine monophosphate cyclique
HDL : high density lipoprotein
HETE : acide hydroxyeicosatétraénoïque
HMG Co A réductase : hydroxyl méthylglutaryl Coenzyme A réductase
HNA : hydroxynonéal
HSPG : heparan sulfate protéoglycanes
HTA : hypertension artérielle
ICAM : intercellular adhesion molecule
IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion
IFN : interféron
IGF : insulin growth factor
Il : interleukine
LCAT : lécithine cholestérol acyltransférase
LDL : low density lipoprotein
Lp (a) : lipoprotéine (a)

MCP-1 : monocyte chemoattractant protein-1
MCSF : monocyte colony stimulating factor
MDA : dialdehyde malonique
MM-LDL : minimally modified low density lipoprotein
NEP : endopeptidase neutre
NFS : numération formule sanguine
NO : monoxyde d'azote
NOS : nitric oxyde synthétase
PAD : pression artérielle diastolique
PAF : platelet activating factor
PAI-1 : inhibiteur-1 de l'activateur du plasminogène
PAS : pression artérielle systolique
PDGF : platelet derived growth factor
PG : prostaglandine
PGI2 : prostacycline
RLO : radicaux libres de l'oxygène
SeGPx : glutathion peroxydase séléno-dépendante
SOD : superoxyde dismutase
TGF : transforming growth factor
TNF : tumor necrosis factor
tPA : activateur tissulaire du plasminogène
TXA2 : thromboxane A2
UK : urokinase
VCAM : vascular cell adhesion molecule
VWF : facteur Von Willebrand

