Question mise à jour le 11 février 2005

INSTITUT LA CONFÉRENCE HIPPOCRATE

www.laconferencehippocrate.com

La Collection Hippocrate

Épreuves Classantes Nationales

CARDIOLOGIE

Athérome : épidémiologie, physiopathologie

I-9-128

Dr Charles-Edouard LUYT
Praticien Hospitalier

L'institut la Conférence Hippocrate, grâce au mécénat des Laboratoires SERVIER, contribue à la formation des jeunes médecins depuis 1982. Les résultats obtenus par nos étudiants depuis plus de 20 années (15 majors du concours, entre 90 % et 95 % de réussite et plus de 50% des 100 premiers aux Épreuves Classantes Nationales) témoignent du sérieux et de la valeur de l'enseignement dispensé par les conférenciers à Paris et en Province, dans chaque spécialité médicale ou chirurgicale.

La collection Hippocrate, élaborée par l'équipe pédagogique de la Conférence Hippocrate, constitue le support théorique indispensable à la réussite aux Épreuves Classantes Nationales pour l'accès au 3ème cycle des études médicales.

L'intégralité de cette collection est maintenant disponible gracieusement sur notre site **laconferencehippocrate.com.** Nous espérons que cet accès facilité répondra à l'attente des étudiants, mais aussi des internes et des praticiens, désireux de parfaire leur expertise médicale.

A tous, bon travail et bonne chance !

Alain COMBES, Secrétaire de rédaction de la Collection Hippocrate

Toute reproduction, même partielle, de cet ouvrage est interdite.
Une copie ou reproduction par quelque procédé que ce soit, microfilm, bande magnétique, disque ou autre, constitue une contrefaçon passible des peines prévues par la loi du 11 mars 1957 sur la protection des droits d'auteurs.

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

Athérome : épidémiologie, physiopathologie

Objectifs :

- **Expliquer l'épidémiologie et les principaux mécanismes de la maladie athéromateuse et les points d'impact des thérapeutiques.**
- **Préciser les localisations préférentielles et l'évolution naturelle de la maladie athéromateuse.**
- **Décrire les principes de la prise en charge au long cours d'un malade polyathéromateux.**

- L'athérosclérose (ou athérome) est définie comme « l'association variable de remaniements de l'intima des grosses et moyennes artères consistant en une accumulation focale de lipides, de glucides complexes, de sang et de produits sanguins, de tissus fibreux et de dépôts calciques, le tout accompagné de modifications de la média ».

ÉPIDÉMIOLOGIE

- L'incidence de l'athérosclérose est variable d'un pays à un autre.
- 40 % des décès en France sont dus à des maladies cardio-vasculaires, celles-ci restant la première cause de décès (infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral principalement). Le nombre moyen annuel d'infarctus du myocarde en France est compris entre 80 000 et 100 000.
- L'incidence de l'athérosclérose est variable selon les pays et les ethnies ; par exemple, elle est plus faible dans les zones méditerranéennes, les pays asiatiques et le tiers monde qu'en Europe du Nord ou en Amérique du Nord.

  L'incidence est corrélée au niveau d'industrialisation, aux habitudes alimentaires (graisses saturées…) et habitus (tabagisme).
- On note au cours des dernières années une diminution de l'incidence des complications de l'athérosclérose, en partie liée aux progrès de la prévention des facteurs de risque et aux avancées thérapeutiques tant médicamenteuses qu'interventionnelles.

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

ATHÉROME : GÉNÉRALITÉS

- La paroi artérielle normale est constituée de trois tuniques :
  - L'intima.
  - La média.
  - L'adventice (comprenant l'endothélium et l'espace sous-endothélial, séparée de l'intima par la limitante élastique interne), etc.
- Il existe différents stades évolutifs de l'athérosclérose :
  - Les lésions initiales (strie lipidique et plaque gélatineuse), qui ne touchent que l'intima et qui sont régressives.
  - La plaque athéroscléreuse non compliquée ; composée d'une chape fibreuse (faite de matrice extracellulaire et de cellules, principalement des cellules musculaires lisses mais aussi des macrophages et des lymphocytes T) ; d'une zone centrale nécrotique riche en dépôts lipidiques extra- et intracellulaires. Le contingent cellulaire est plus pauvre ; fait essentiellement de cellules spumeuses (macrophages ou cellules musculaires lisses gorgées de lipides).
  - La plaque athéroscléreuse compliquée, phénomène aigu à l'origine des complications de l'athérosclérose.

PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ATHÉROSCLÉROSE

- La physiopathologie exacte de la maladie athéromateuse est mal connue ; plusieurs théories existent, mais aucune d'elles n'explique l'ensemble des phénomènes à l'origine de l'athérosclérose.

A/ Formation de la plaque d'athérome

1. Oxydation des LDL

- La première étape est le passage des lipoprotéines de basse densité (LDL pour Low-Density Lipoprotein) de la circulation dans le sous-endothélium entre les cellules endothéliales. Ce mécanisme est passif et aboutit à l'accumulation des LDL dans le sous-endothélium. Lors du passage entre les cellules endothéliales, les LDL vont s'oxyder par différents mécanismes, notamment enzymatiques.

2. Dysfonction endothéliale

- Étape importante de la formation de la plaque d'athérome, la dysfonction endothéliale (véritable dysfonction de la cellule endothéliale) est générée par différents facteurs, dont le tabagisme et les LDL oxydés. Les cellules endothéliales vont sécréter des cytokines et des intégrines (protéines d'adhésion pour les globules blancs) aboutissant à favoriser l'adhésion des monocytes à l'endothélium vasculaire. Les monocytes vont alors migrer dans le sous-endothélium.
- La dysfonction endothéliale aura un rôle dans la plaque athéromateuse compliquée, notamment dans la survenue de spasmes artériels.

3. Recrutement des monocytes et macrophages : formation des cellules spumeuses

- Les monocytes, ayant pénétré dans le sous-endothélium, vont se transformer en macrophages qui vont phagocyter les LDL oxydés par l'intermédiaire de leur récepteur scavenger. Les macrophages gorgés de lipides sont appelés cellules spumeuses (cellules retrouvées dans le noyau de la plaque d'athérome). Les macrophages présents dans la plaque vont être à l'origine d'une réaction inflammatoire chronique locale et la production de cytokines pro-inflam-

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

matoire. Ces cytokines inflammatoires vont générer à la fois la croissance de la plaque et sa fragilisation (voir plus loin). Une des cibles de ces cytokines sont les cellules musculaires lisses ; les cytokines vont diffuser dans la média et faire changer de phénotype les cellules musculaires lisses ; elles perdent leur phénotype contractile et vont acquérir un phénotype migratoire.

4. Migration des cellules musculaires lisses de l'intima vers la média

- Les cellules musculaires lisses vont alors migrer dans l'intima et se charger de LDL oxydées pour devenir, elles aussi, des cellules spumeuses.

B/ La plaque d'athérome mature

- La plaque d'athérome mature est constituée d'un centre athéromateux et d'une chape fibreuse. La chape fibreuse est principalement constituée de cellules musculaires lisses et de collagène. La zone centrale nécrotique est constituée de cellules spumeuses (cellules musculaires lisses ayant migré de la média vers l'intima mais aussi macrophages) et de lipides extracellulaires.
- L'évolution de la plaque d'athérome se fait progressivement sur plusieurs années. Lorsque la lésion est suffisamment importante, il en résulte une sténose artérielle. Grâce aux propriétés de remodelage de la paroi artérielle, cette lésion reste longtemps asymptomatique.
  Le plus souvent à l'occasion d'une complication (rupture de la plaque ou hémorragie intra-plaque), la sténose devient serrée ou obstrue totalement la lumière artérielle ; la plaque athéromateuse devient alors symptomatique.
- L'évolution naturelle d'une plaque d'athérome est sa croissance. Par le simple contrôle des facteurs de risque, on peut parfois assister à la stabilisation des plaques d'athérome ; et dans quelques cas de plaques jeunes à leur régression.

C/ La plaque d'athérome compliquée

1. La rupture ou fissuration de la plaque

- C'est le risque aigu principal de la plaque d'athérome ; en raison de mécanismes faisant intervenir les cytokines pro-inflammatoires, les métalloprotéases matricielles (MMP), la chape fibreuse se rompt et met en contact le noyau lipidique, hautement thrombogène, et le sang. Les causes de cette rupture de plaque peuvent être extrinsèques, telles qu'une poussée hypertensive, ou intrinsèques, on parle alors de vulnérabilité de la plaque. Parfois, il ne s'agit pas d'une rupture mais d'une simple ulcération qui va mettre à nu le noyau lipidique.
- Les complications liées à cette rupture de plaque peuvent être :

a) Thrombose pariétale

- Elle survient le plus souvent sur une plaque ulcérée ; il s'agit initialement d'un thrombus blanc plaquettaire : la mise à nu du noyau lipidique, hautement thrombogène, engendre l'activation et l'adhésion plaquettaire. Secondairement, le thrombus devient mixte avec formation d'un caillot fibrino-cruorique.
- Les conséquences aiguës sont une diminution, voire une occlusion complète du calibre de l'artère et des manifestations ischémiques, dont le retentissement clinique dépend de la localisation : accident coronarien, ischémie aiguë de membre ou accident vasculaire cérébral.
- Parfois, le thrombus est peu obstructif et est intégré secondairement dans la plaque d'athérome ; ce mécanisme a été proposé pour expliquer la croissance de certaines plaques d'athérome.

b) Embolie fibrino-cruorique

- Elle résulte de la migration d'un thrombus formé sur une plaque ulcérée ou rompue. Elle

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

peut être asymptomatique ou engendrer des manifestations cliniques (accident ischémique transitoire ou AVC constitué, infarctus sans onde Q).

c) Embolie athéromateuse

– La rupture de plaque peut se compliquer d'embolie de matériel athéromateux. Le plus souvent, ces embolies surviennent à l'occasion d'un cathétérisme artériel (coronarographie, artériographie…) et sont favorisées par la prise d'anticoagulant. Il en résulte des embolies multiples et disséminées. Le tableau est celui d'embolies de cristaux de cholestérol : hyperthermie, insuffisance rénale, lésions cutanées à type de livedo, lésions des orteils (*blue toes syndrom* ou lésion violacée des orteils), insuffisance rénale organique, lésions neurologiques. Il existe biologiquement une hyperéosinophilie.

d) Hémorragie intrapariétale

– L'hémorragie intrapariétale peut être intrinsèque (rupture des néovaisseaux irriguant la plaque) ou extrinsèque (rupture de plaque avec pénétration du sang dans la plaque). Lorsqu'elle est d'origine extrinsèque, elle peut se compliquer de dissection artérielle (dont c'est le mécanisme initiateur) ; lorsqu'elle est intrinsèque, elle est le plus souvent circonscrite mais contribue au développement de la plaque d'athérome.

e) Dissection artérielle

– La dissection artérielle est secondaire à une rupture de plaque avec irruption du sang dans le sous-endothélium. Elle peut rester localisée ou déchirer l'intima et occasionner une dissection.

2. Le vasospasme sur lésion athéromateuse

– Le vasospasme est lié à la dysfonction endothéliale : celle-ci entraîne une diminution de la production de monoxyde d'azote (NO) par l'endothélium. En l'absence de NO (puissant vasodilatateur en réponse à différent stimuli), l'artère se spasme au lieu de se dilater. La principale manifestation du vasospasme est l'angor spastique, qui peut survenir soit sur artère normale, soit sur artère athéromateuse.

3. L'anévrisme artériel

– Il survient sur des lésions athéromateuses évoluées avec amincissement de la média. Il se produit une dilatation de l'artère avec création d'un anévrisme fusiforme. Sa localisation préférentielle est l'aorte abdominale sous-rénale.
– Les complications sont la rupture, la thrombose partielle qui peut donner lieu à des accidents emboliques.

LE MALADE POLYATHÉROMATEUX

- Le contrôle strict des facteurs de risque est indispensable.
- Un traitement antiagrégeant (le plus souvent par du clopidogrel) doit être systématiquement institué.
- La prise en charge doit être multidisciplinaire (médicochirurgicale avec contrôle des comorbidités).
- L'athérosclérose est une maladie artérielle diffuse qui touche rarement un seul territoire.
- L'athérosclérose touche essentiellement les artères élastiques, musculo-élastiques et les artères musculaires. Les lésions se localisent préférentiellement au niveau des zones de turbulence circulatoire :
  – **Au niveau de l'aorte :** crosse aortique, aorte abdominale, bifurcation de l'aorte et naissance des collatérales.

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

– **Au niveau des coronaires :** atteinte le plus souvent tronculaire proximale. Les atteintes distales ou globales sont le fait de pathologies particulières : diabète et insuffisance rénale chronique.
– **Artères du cou :** carotide interne au niveau de sa naissance.
– **Artères rénales :** atteinte proximale.

A/ Bilan chez un malade athéromateux

- Lorsqu'il existe une atteinte vasculaire authentifiée, il faut rechercher d'autres localisations dans les territoires principaux (cœur, cerveau, rein, aorte, membres inférieurs).

1. Interrogatoire

- C'est le temps essentiel de l'examen. Outre faire préciser l'existence de facteurs de risque (QS), il faut rechercher des signes de retentissement :
  – **Au niveau cardiaque :** recherche d'un angor d'effort, d'un angor de repos.
  – **Au niveau neurologique :** recherche d'antécédents d'AVC, de signes évocateurs d'AIT.
  – **Au niveau périphérique :** recherche d'une claudication intermittente, d'un angor mésentérique…

2. Examen physique

- Il complète l'interrogatoire.
- Il faut rechercher l'abolition d'un ou plusieurs pouls périphériques, un souffle sur les trajets vasculaires (carotidiens, sous-claviers, ilio- fémoraux et artères rénales).
- On recherchera systématiquement l'existence d'un anévrisme de l'aorte abdominale (présence d'une masse battante, parfois soufflante mais surtout expansive intra-abdominale).

3. Examens complémentaires

- Ils seront prescrits en fonction des données de l'interrogatoire et de l'examen clinique, des circonstances de découverte de la maladie athéroscléreuse et du projet thérapeutique.
- Par exemple, la découverte d'un angor d'effort stable chez un patient de 85 ans sans autre symptomatologie clinique ne doit pas conduire à un bilan exhaustif.
- À l'inverse, un bilan le plus complet possible doit être effectué chez un sujet chez qui on découvre un anévrisme de l'aorte abdominale sous-rénale chirurgical : coronarographie, écho-doppler des vaisseaux du cou et des artères rénales, artériographie des membres inférieurs.
- D'une façon générale, on effectuera en première intention, en plus de l'ECG systématique, des examens non invasifs guidés par la clinique (échodoppler).
- Les examens plus agressifs (artériographie, coronarographie…) seront envisagés en fonction du contexte, et surtout si un geste de revascularisation (angioplastie ou chirurgie) est envisagé.

B/ Prise en charge

- Il s'agit d'une prise en charge multidisciplinaire. Ces patients présentent le plus souvent de multiples pathologies (diabète, insuffisance rénale, insuffisance cardiaque).
- Le contrôle strict des facteurs de risque (tabac, HTA, hypercholestérolémie, diabète) et des comorbidités (insuffisance rénale, insuffisance cardiaque…) est indispensable et est le premier temps du traitement.

1. Traitement antiagrégeant plaquettaire

- C'est la base du traitement de tout patient athéromateux. Le but de ce traitement est d'éviter les complications thrombotiques (thrombose sur ulcération de plaque, *cf.* supra).

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

- Historiquement, l'aspirine à dose antiagrégeante (60 à 320 mg) était la seule utilisée. Actuellement le clopidogrel (Plavix), inhibiteur des récepteurs à l'ADP à la dose d'un comprimé par jour, sont majoritairement utilisés comme traitement antiagrégeant, surtout en raison de l'absence de toxicité gastro-duodénale.

2. Traitement médicamenteux spécifique

- Il s'agit du traitement de l'angine de poitrine (*cf.* question), du traitement de l'artérite des membres inférieurs (*QS*).

3. Revascularisation

- Elle doit être si possible le plus souvent conservatrice. Avec le développement des techniques de revascularisation endocavitaire, l'angioplastie, lorsqu'elle est possible, est la technique de choix chez ces patients fragiles. Elle peut être effectuée (lorsque les lésions s'y prêtent) dans presque tous les territoires : coronarien, carotidien, ilio-fémoral, rénal…
- Une chirurgie combinée peut être envisagée chez certains patients chez qui des gestes d'angioplastie sont techniquement impossibles (par exemple, pontage aorto-coronarien et endartériectomie carotidienne pendant le même temps opératoire). ■

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier