

L'athérosclérose

Jacques Bonnet

L'athérosclérose est la première cause de mortalité dans les pays industrialisés. Cette pathologie des artères, qui peut être considérée comme une inflammation chronique de l'intima des vaisseaux, naît de l'interaction entre les lipoprotéines circulantes, oxydées au contact de l'endothélium vasculaire, des monocytes-macrophages, des lymphocytes et des éléments de la paroi artérielle. La paroi va le plus souvent contrôler ce phénomène par la formation d'une chape fibreuse qui stabilise la plaque, mais l'infiltration macrophagique majeure des plaques, associée à la libération des protéases, peut entraîner la dégradation matricielle et l'appauvrissement en cellules musculaires lisses de la chape fibreuse aboutissant à sa rupture. Le contact des constituants du centre nécrotique avec le sang circulant induit brutalement l'apparition d'un thrombus et une occlusion vasculaire, sources de l'infarctus du myocarde ou des accidents vasculaires cérébraux. Les progrès actuels et attendus dans la prévention, le dépistage et le traitement des facteurs de risque, du dysfonctionnement endothélial initial, de l'inflammation chronique pariétale mais aussi des occlusions aiguës permettent aux biologistes et aux médecins d'espérer contrôler pour la première fois l'extension et la sévérité de la maladie.

L'athérosclérose est responsable de la plus grande partie des décès dans les pays occidentalisés et apparaît en nette progression dans les pays en voie de développement, comme si cette maladie était le reflet inéluctable du progrès social. Retrouvée pourtant dès l'Égypte ancienne, elle apparaît comme une maladie dégénérative de l'homme, vraisemblablement responsable depuis toujours, avec les pathologies valvulaires, de la majorité des maladies cardiovasculaires. Si les pathologies valvulaires rhumatismales ont aujourd'hui

presque disparu des pays développés, l'athérosclérose reste quant à elle toujours présente et toujours aussi meurtrière. Pourtant, au cours de ces dernières années, la recherche fondamentale sur la biologie vasculaire et les métabolismes lipidique et glucidique, la recherche clinique sur les maladies coronariennes, carotidiennes et artérielles périphériques, les recherches épidémiologiques, les recherches pharmacologiques se sont rassemblées autour de cette affection avec un objectif qui est la diminution de l'incidence des maladies cardiovasculaires. Les progrès dans la com-

ADRESSE

J. Bonnet : Inserm U. 441, avenue du Haut-Lévêque, 33600 Pessac, France.

m/s n°5, vol. 17, mai 2001

préhension des étapes majeures de la pathologie ont été considérables et la confrontation de ces disciplines apparaît plus que jamais nécessaire à la réalisation de l'objectif commun.

Déclenchement des lésions athéroscléreuses : implications cliniques

Le déclenchement et la progression des lésions athéroscléreuses aboutissant à la réduction progressive de la lumière artérielle sont actuellement définies bien que certaines étapes restent mal connues. La caractérisation histologique des plaques athéroscléreuses a permis de montrer qu'elles se forment sous un endothélium anatomiquement présent et se caractérisent par une accumulation de cellules mononucléées, macrophages et lymphocytes, et de cellules musculaires lisses (figure 1) [1]. Au stade clinique, elles sont caractérisées par une chape fibreuse riche en cellules musculaires lisses mais aussi en lymphocytes et en macrophages, et recouvrant un centre nécrotique riche en macrophages et en lipides extra- et intracellulaires. La succession des étapes conduisant à la formation de ces plaques chez l'homme a pu être définie par les études anatomopathologiques. Les phases initiales, survenant parfois dès l'enfance, se caractérisent par une accumulation locale de lipoprotéines, suivie d'une infiltration de cellules mononucléées d'origine sanguine, monocytes et lymphocytes. Les monocytes transformés en macrophages, associés à quelques cellules musculaires lisses, vont se charger au sein de la paroi artérielle de lipoprotéines, formant les cellules spumeuses. L'accumulation extra-cellulaire des lipides s'y associe rapidement aboutissant au début de formation du centre nécrotique. La progression lente de ces lésions sera liée le plus souvent à leur encapsulation par une chape fibreuse de cellules musculaires lisses sécrétant une matrice extracellulaire ; l'ensemble stabilise la lésion [2, 3]. L'ensemble des événements cellulaires conduisant le déclenchement et la progression des lésions reste cependant souvent mal défini et les mécanismes moléculaires inconnus.

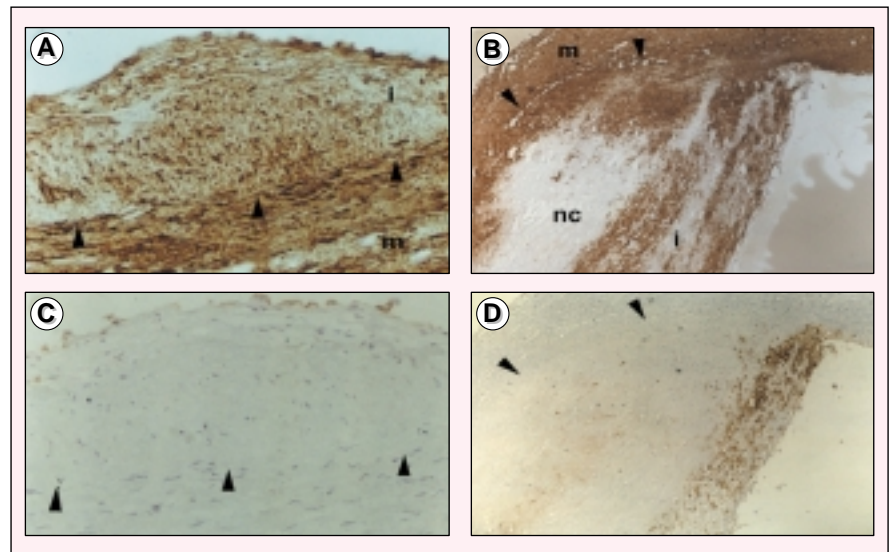


Figure 1. Analyse immunohistologique de plaques athéroscléreuses carotidiennes post-endartériectomie : A-B : anticorps anti- α -actine ; C-D : anticorps anti-Ham56 ; m : média ; i : intima ; nc : cœur nécrotique.

Le dysfonctionnement endothélial : étape clé de l'athérosclérose

La première étape clé de l'athérosclérose est le dysfonctionnement endothélial. Au contact du sang circulant, l'endothélium, soumis à la double contrainte des forces de cisaillement et de la tension pariétale, contrôle la vasomotricité et le profil non thrombotique du vaisseau. Les grandes fonctions endothéliales, et en particulier la capacité de contrôler la vasodilatation artérielle, vont être touchées très précocement, avant même l'apparition des premières lésions artérielles cliniquement détectables.

• Les causes

Les causes de ce dysfonctionnement endothélial sont multiples et souvent imparfaitement comprises sur le plan moléculaire. La première cause est la perte du flux laminaire responsable d'une diminution locale des forces de cisaillement. L'apparition d'une zone de basses forces de cisaillement ou parfois d'un flux turbulent va induire la variation d'expression d'une série de gènes placés sous le contrôle de *shear-stress response element*. L'induction de l'expression d'un certain nombre de gènes, protéines d'adhérence, cytokines, kinases dépendantes du cycle cellulaire, ou l'inhibition de l'expression de gènes

protecteurs, *eNOS*, *COX-2*, *Mn-SOD*, vont induire les premières étapes du dysfonctionnement endothélial avec notamment une stimulation de la prolifération des cellules endothéliales entraînant une augmentation de perméabilité vasculaire aux protéines mais aussi aux lipoprotéines, une expression des protéines d'adhérence endothéliale et de facteurs de croissance [4, 5]. La deuxième cause de dysfonctionnement endothélial est la présence de dérivés potentiellement toxiques dans l'environnement immédiat de la cellule. L'existence d'une altération de la vasodilatation dépendante de l'endothélium en présence d'une dyslipoprotéïnémie et avant l'apparition même de lésions athéroscléreuses, laisse soupçonner le rôle néfaste des LDL (*low density lipoproteins*) circulantes sur l'apparition précoce du dysfonctionnement endothélial. L'excès plasmatique de LDL est associé précocement à l'accumulation pariétale de cholestérol. De nombreux récepteurs, le récepteur des LDL, le récepteur des VLDL, les *LDL receptor-related proteins*, les *scavenger receptors* sont capables de participer à l'accumulation intracellulaire des particules de LDL natives ou des particules légèrement modifiées ou déjà oxydées [6]. La présence d'un nouveau récepteur endothélial pour les LDL oxydées récemment identifié, le récepteur

LOX-1, renforce le potentiel d'accumulation de ces particules [7]. La modification et surtout l'oxydation des particules LDL, déjà débutée dans le compartiment plasmatique par oxydation, glycation chez le diabétique, va s'amplifier dès que les particules LDL sont piégées dans la paroi artérielle. Les produits d'oxydation capables de mettre en route l'oxydation des lipoprotéines et la peroxydation sont multiples, ions superoxyde, hydrogène peroxydé, peroxydite, acide hypochlorique, radicaux hydroxyl. Leurs origines sont multiples, les lipoxygénases pariétales et la NADPH oxydase jouant vraisemblablement un rôle majeur bien que leur hiérarchie *in vivo* ne soit pas clairement identifiée [8-10]. La production de produits d'oxydation joue un rôle déterminant dans l'induction du dysfonctionnement endothélial. Il est intéressant de noter que les triglycérides semblent également jouer un rôle dans ce dysfonctionnement endothélial. L'accumulation des acides gras à longues chaînes dans les tissus non adipeux est potentiellement un facteur de déplétion mitochondriale d'ADP et de stimulation des radicaux oxygénés d'origine mitochondriale, surenrichissant le climat de stress oxydatif de l'endothélium [11]. Finalement, l'accumulation très précoce des particules LDL dans l'espace sous-endothélial des premiers stades de l'athérosclérose laisse soupçonner leur rôle majeur dans le déclenchement du processus athéroscléroseux. Cependant, les dyslipoprotéïnémies ne sont pas la seule source de dysfonctionnement endothélial précoce. Une altération de la capacité de l'endothélium d'induire une vasodilatation est également retrouvée chez le diabétique, l'hypertendu, le tabagique et ce avant même l'apparition de plaques athéroscléroseuses. Chez l'hypertendu, l'angiotensine II semble jouer un rôle majeur dans l'atteinte endothéliale [12]. Une atteinte endothéliale est également retrouvée dans le cadre de l'élévation de produits toxiques comme l'homocystéine [13]. Plus récemment, l'accent a été mis sur le rôle potentiel des agents infectieux dans l'athérogenèse. Analysé sur le modèle des souris ApoE déficientes, *Chlamydia pneumoniae* est capable d'induire une

altération de la vasodilatation dépendante de l'endothélium essentielle-ment par une altération de la voie du monoxyde d'azote (NO), tout en favorisant la production de produits vasoconstricteurs dépendants de la cyclooxygénase [14]. Parallèlement, les épisodes infectieux et inflammatoires peuvent également participer à l'activation endothéliale par l'oxydation des particules LDL [15].

• Les conséquences

Les conséquences de ce dysfonctionnement endothélial sont multiples. La première fonction touchée est la capacité de l'endothélium d'induire une vasodilatation. Cette vasodilatation dépendante de l'endothélium est liée à la production par la cellule endothéliale d'un médiateur puissant, le monoxyde d'azote (NO), sous l'action d'une enzyme, la NO synthase endothéliale. La libération de monoxyde d'azote va avoir pour effet direct la stimulation de la guanylate cyclase des cellules musculaires lisses et donc l'augmentation des taux cytoplasmiques de GMPc. Les effets anti-athérogènes du NO sont multiples, effets anti-plaquettaires et anti-thrombotiques, effets anti-prolifératifs et anti-migratoires sur la cellule musculaire lisse, inhibition de synthèse matricielle, effets anti-inflammatoires, effets anti-oxydants. La diminution de la libération du NO endothélial est liée à la fois aux variations d'expression de la NO synthase, à l'interaction entre le NO et les ions superoxyde, à la modulation de l'interaction de l'enzyme avec la cavéoline. Cette diminution va avoir des effets extrêmement nocifs pro-athérogènes pour la paroi artérielle et être en grande partie responsable du déclenchement de l'épaississement intimal des plaques athéroscléroseuses [16]. Les autres fonctions endothéliales de perméabilité et d'adhérence vont également être touchées. L'augmentation de la perméabilité va favoriser la pénétration des LDL qui seront piégées par les protéoglycanes de la paroi artérielle, augmentant ainsi le temps pour leurs oxydations. L'apparition des protéines d'adhérence endothéliale comme le VCAM-1 (*vascular cell adhesion molecule-1*) associé à l'expression de protéines chimioattractantes comme le MCP-1 (*monocyte chemotactic*

protein) vont permettre le début de l'infiltration pariétale par les cellules inflammatoires.

• Les implications cliniques

Les implications cliniques de ce dysfonctionnement endothélial sont importantes et constituent un des axes majeurs de la prévention de l'athérosclérose. Le dysfonctionnement endothélial étant la première étape de l'athérosclérose, le clinicien aborde ce problème en définissant, d'une part, des méthodes d'analyse de ce dysfonctionnement et en essayant de développer une pharmacologie dont la cible thérapeutique est la protection endothéliale. La détection précoce du dysfonctionnement endothélial est difficile en clinique. Elle peut être abordée par les marqueurs endothéliaux comme les taux plasmatiques de cytokines ou de protéines d'adhérence endothéliales, s(soluble) VCAM-1 ou sICAM-1 (*intercellular cell adhesion molecule*), sE-sélectine [17]. Il est cependant de plus en plus évident qu'une telle approche n'a pas de valeur à l'échelle individuelle. La seule voie d'exploration actuelle reste la mesure directe de la vasomotricité dépendante de l'endothélium sur l'artère brachiale en hyperhémie, méthode assez lourde qui permet d'analyser précocement l'atteinte de cette fonction chez le malade et sa récupération par différentes thérapeutiques. Elle reste cependant difficilement applicable en pratique courante [18]. Il faut enfin noter que la susceptibilité de l'endothélium aux différents facteurs de risque est sûrement la traduction d'un terrain génétique dont l'existence est de plus en plus abordée par l'analyse des polymorphismes génétiques [12, 19]. Sur le plan thérapeutique, plusieurs approches sont actuellement développées avec pour cible la protection endothéliale et particulièrement la récupération de la fonction de vasodilatation dépendante de l'endothélium. Ainsi, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou du récepteur AT1 [12], les inhibiteurs d'HMG-CoA réductase [20], les antioxydants ou autres approches nutritionnelles [21, 22] sont capables de restaurer certaines fonctions endothéliales et donc *a priori* de retarder ou de ralentir l'évolution de la phase initiale de l'athérosclérose.

Progression des lésions athéroscléreuses : implications cliniques

La progression des lésions athéroscléreuses est liée à plusieurs phénomènes, l'infiltration majeure de cellules inflammatoires, monocytes-macrophages et lymphocytes, associée à la poursuite de l'infiltration lipidique et à la formation de cellules musculaires lisses qui vont synthétiser une matrice extracellulaire plus ou moins abondante et former la chape fibreuse.

Réaction inflammatoire

La réaction inflammatoire dépend de l'infiltration pariétale des cellules mononucléées d'origine circulante. L'infiltration de la paroi par les cellules inflammatoires, monocytes-macrophages et lymphocytes, est liée au double processus cellulaire d'adhérence et de migration transendothéliale de ces cellules. Au cours de ces dernières années, les mécanismes moléculaires contrôlant ces différentes étapes ont été partiellement définis. L'adhérence est liée à l'interaction des protéines d'adhérence leucocytaires, notamment les intégrines leucocytaires, avec les protéines d'adhérence endothéliales appartenant soit à la famille des sélectines, P- et E-sélectines, soit à la superfamille des immunoglobulines, ICAM-1 et VCAM-1. L'infiltration cellulaire nécessite une première phase d'adhérence réversible, impliquant les sélectines, P- et E-sélectines, suivie d'une adhérence stable irréversible impliquant ICAM-1 et VCAM-1. Si le contrôle des intégrines leucocytaires est essentiellement lié à leur activation et à la phosphorylation des chaînes α et β responsables d'une variation d'affinité pour leurs ligands, celui des protéines d'adhérence endothéliale est essentiellement lié à une variation d'expression des protéines membranaires [23-25]. Les facteurs capables d'induire l'expression de ces protéines au niveau de l'endothélium sont multiples, dominés à la phase initiale de l'athérosclérose par les basses forces de cisaillement et les LDL natives, mais rapidement soumis à un phénomène d'auto-amplification par la

sécrétion des cytokines inflammatoires et les LDL oxydées. Les micro-organismes comme *Chlamydia pneumoniae* et les *heat shock proteins* semblent capables de potentialiser cette induction [26, 27]. L'oxydation minimale ou majeure des LDL piégées dans le sous-endothélium, notamment par leurs interactions avec les protéoglycanes pariétaux, est un des facteurs majeurs de la progression. Les LDL sont oxydées de façon minimale ou de façon majeure avec atteinte de la structure de l'apoprotéine. Elles sont capables d'attirer directement les monocytes à l'intérieur de la paroi mais elles sont également capables d'induire la synthèse de facteur chimio-attractant comme le MCP-1 par la cellule endothéliale, la cellule musculaire lisse mais aussi le macrophage [28]. Ces LDL oxydées sont capables d'induire l'expression de facteurs de croissance comme le M-CSF (*macrophage-colony stimulating factor*) qui va promouvoir la maturation macrophagique du monocyte et permettre l'amplification du phénomène par la potentialisation des processus d'oxydation et la formation des cellules spumeuses. Récemment, un récepteur pour les LDL oxydées a été mis en évidence à la surface des cellules endothéliales, le *lectin-like Ox-LDL receptor-1* (LOX-1). Sa forte expression au niveau de l'endothélium, mais aussi des macrophages et des cellules musculaires lisses, laisse soupçonner son rôle majeur dans la formation des cellules spumeuses [7]. L'amplification de la réaction inflammatoire est liée en partie à l'interaction entre monocytes-macrophages et lymphocytes, relayée en partie par les intégrines leucocytaires mais aussi par des systèmes plus directement impliqués dans les maladies inflammatoires comme les interactions CD40-CD40 ligand [29]. Toutefois, l'importance de la réaction inflammatoire est également liée à l'équilibre qui se crée au sein de la plaque entre cytokines pro-inflammatoires et anti-inflammatoires, reflet de l'équilibre entre les lymphocytes Th1 et Th2 [30, 31]. Le rôle potentiel de cette réaction inflammatoire dans l'athérosclérose est impliqué par le rôle préventif que représente, dans le modèle de la souris dyslipidémique, l'invalidation des gènes impliqués dans le recrutement,

la survie, ou l'activation des cellules inflammatoires tel que le MCP-1, l'IL-8, le M-CSF, l'interaction CD40-CD40-L [32-34]. Les conséquences de cette phase inflammatoire au début de la formation des plaques sont multiples. La première est, nous l'avons vu, l'amplification du recrutement des cellules inflammatoires par la sécrétion des cytokines inflammatoires et l'induction de l'expression des protéines d'adhérence endothéliales et des facteurs chimio-attractants. La deuxième conséquence de l'inflammation est le déclenchement et le développement du centre nécrotique par le recrutement des monocytes circulants et leur maturation pariétale en macrophages, notamment grâce à la sécrétion de M-CSF. Ces macrophages associés aux cellules musculaires lisses vont internaliser de façon majeure et non contrôlée les LDL oxydées par l'intermédiaire des *scavenger receptors*, et notamment des SR-A et SR-B mais aussi des SR-E ou LOX-1 présents à la surface des macrophages. Cette phagocytose et endocytose des particules LDL modifiées inaugure le développement du centre nécrotique. Il est vraisemblable que la capacité des *scavenger receptors* de phagocyter des micro-organismes, des protéines matricielles et des débris cellulaires va permettre aux cellules spumeuses d'accumuler un matériel hétérogène de plus en plus important, responsable de l'évolution en volume du centre nécrotique. Dans cette évolution, il faut évidemment ajouter l'accumulation extracellulaire de lipides et de débris cellulaires, notamment des corps apoptotiques. La troisième conséquence de la réaction inflammatoire est la mise en route et la potentialisation d'une réaction immunitaire. L'expression des antigènes d'histocompatibilité de classe II à la surface des macrophages, associée à la présence de lymphocytes T4 et T8, l'activation des lymphocytes par l'environnement cytokinique, l'apparition d'antigènes normalement cachés et mis à jour par l'oxydation des particules lipidiques, l'apparition de corps apoptotiques, la libération de *heat shock proteins* vont induire une réaction immunitaire qui va amplifier la réaction inflammatoire. La réaction inflammatoire est également capable,

par la libération combinée de certaines cytokines comme le TNF- α et l'IL-1 β , d'induire l'apoptose des cellules. Enfin, la réaction inflammatoire déclenche et potentialise la réponse à l'agression des cellules musculaires lisses. Les macrophages, les cellules endothéliales activées et les lymphocytes libèrent un certain nombre de facteurs de croissance qui vont potentialiser la migration et la prolifération des cellules musculaires lisses. Dans certaines conditions, ces cellules musculaires lisses vont encapsuler la réaction inflammatoire et contrôler son évolution et, secondairement, l'évolution de la plaque. Néanmoins, la conséquence la plus grave de cette inflammation est le déclenchement de la rupture de plaque, en favorisant la dégradation de la matrice extracellulaire, l'induction de l'apoptose des cellules musculaires lisses et la mise en route d'un processus thrombotique par production de facteur tissulaire. Nous reviendrons sur cette complication.

Organisation et développement de la chape fibreuse

L'organisation et la progression de la chape fibreuse est le deuxième facteur de développement des plaques athérosclérotiques. Les cellules musculaires lisses vont s'accumuler de façon progressive dans l'intima et encapsuler progressivement le centre nécrotique et l'accumulation des cellules inflammatoires. L'origine de ces cellules musculaires lisses n'est pas tout à fait claire, l'origine et la nature de leur clonalité à l'intérieur des plaques n'ayant jamais été réellement expliquées [35]. L'hypothèse la plus vraisemblable est cependant leur origine médiale. L'accumulation intimale des cellules musculaires lisses implique plusieurs étapes majeures, la mise en route et le maintien d'un phénomène de différenciation cellulaire caractérisé par le retour de la cellule à un phénotype proche du phénotype foetal suivi d'une migration et d'une prolifération des cellules musculaires lisses [36, 37]. Les mécanismes contrôlant ces différentes phases sont mal définis. La différenciation du muscle lisse semble liée à la fois à la modification des interactions cellule-cellule

et cellule-matrice, et à la modification de l'environnement cytokinique, particulièrement du TGF β [38, 39]. La migration des cellules musculaires lisses apparaît en étroite relation avec une modification du rapport de la cellule avec son environnement matriciel, mais aussi avec la dégradation des protéines de la matrice extracellulaire. La modification de l'environnement matriciel est liée à la modification de la synthèse et de la sécrétion des protéines impliquées dans l'organisation et la nature de la lame basale de la cellule, comme les laminines et les protéoglycanes, mais aussi dans la nature des protéines de la matrice interstitielle comme les collagènes, l'élastine et les glycoprotéines de structure (notamment la fibronectine et les protéines impliquées dans la migration comme la vitronectine ou les processus de calcification comme l'ostéonectine ou l'ostéopontine). Les modifications de l'environnement matriciel sont liées soit à l'induction de l'expression de protéines normalement absentes ou peu représentées, soit à une modification de structure de ces protéines par épissage alternatif. La répartition et l'expression des intégrines se modifient également, permettant à la cellule d'amorcer les processus de migration [40, 41]. Cependant, la migration des cellules musculaires lisses est également liée à une dégradation des protéines matricielles. L'activation des métalloprotéinases, les MMP (métalloprotéinases matricielles), et l'inactivation relative de l'action de leurs inhibiteurs, les TIMP (*tissue inhibitors of metalloproteinase*), jouent un rôle majeur dans ce phénomène [42]. Parallèlement à ce phénomène, certaines de ces cellules vont proliférer. L'induction du processus de prolifération des cellules musculaires lisses est liée à la mise en jeu de facteurs de croissance jouant à différents niveaux du cycle cellulaire, des facteurs de compétence et des facteurs de progression. L'action de ces facteurs de croissance est due à l'existence d'interactions des voies de signalisation entre leurs récepteurs spécifiques et d'autres voies d'activation comme la voie de signalisation liée aux intégrines et aux interactions cellule-matrice [43]. L'importance de la prolifération des cellules

musculaires lisses apparaît cependant modeste au sein des plaques constituées; il est vraisemblable que son rôle initial est majeur dans la constitution de la chape fibreuse. En revanche, la prolifération des cellules musculaires lisses joue un rôle majeur dans l'apparition de la resténose post-angioplastie et de la resténose intra-stent.

Arrêt de la progression et stabilisation des plaques

Si les phénomènes de différenciation, migration et prolifération des cellules musculaires lisses sont importants dans la constitution de la chape fibreuse, et potentiellement dans la progression de certaines plaques dans lesquelles la composante fibreuse prédomine, l'arrêt de cette progression et la stabilisation des plaques sont dus en partie à l'arrêt de ces processus cellulaires pathologiques [44]. Les mécanismes qui contrôlent l'arrêt des potentialités pathologiques de la cellule musculaire lisse et permettent la structuration de la chape fibreuse sont mal définis. Il est cependant vraisemblable qu'une inversion du phénotype cellulaire vers un état redifférencié participe activement à ces phénomènes [36]. Toutefois, la progression des lésions est également dépendante de l'existence d'un remodelage adaptatif de la média. Ce remodelage se caractérise par une modification progressive de la média avec un élargissement des limitantes élastiques interne et externe, de telle façon que la lumière artérielle n'est pas modifiée. Tant que la surface de la plaque occupe moins de 40% de la surface de l'aire de la paroi, ce remodelage adaptatif à type d'élargissement compensatoire va masquer la progression de la plaque [45]. Il est vraisemblable que le signal de ce remodelage naît de la nécessité de maintenir le plus longtemps possible une contrainte pariétale normale et implique la libération de NO. Les mécanismes en jeu incluent une réadaptation structurale de la média liée en grande partie à une modification de l'équilibre dans la synthèse et la sécrétion des métalloprotéinases des cellules musculaires lisses de la média et de leurs inhibiteurs.

Implication clinique

L'implication clinique de la progression des plaques athéroscléreuses est majeure mais difficile à appréhender pour le clinicien. La progression des plaques aboutit à une réduction progressive du calibre artériel dans un territoire donné, dont les conséquences les plus importantes sont la réduction des potentialités d'adaptation du débit artériel en condition extrême (effort) dans le territoire considéré et l'induction d'une ischémie. A ce stade tardif, la détection des lésions artérielles est généralement facile par la réalisation de tests fonctionnels. Un des objectifs du médecin est, toutefois, de détecter la présence et l'évolution de l'athérosclérose avant la survenue de ce stade tardif et des complications liées à la rupture de plaque, afin d'assurer une prévention plus efficace qui, à ce stade de la maladie, est toujours une prévention primaire. Dans ce cadre-là, différents marqueurs sont utilisés en clinique. Certains sont le reflet d'une des étapes physiopathologiques du développement de la plaque comme les marqueurs du dysfonctionnement ou d'activation endothéliaux [46, 47], de l'oxydation des lipoprotéines [48], ou de l'inflammation, telle la *C-reactive protein* (CRP) ou le dosage des cytokines circulantes pro-inflammatoires, tels le TNF α (*tumor necrosis factor α*), l'IL-1 et l'IL-6 (interleukines 1 et 6) ou à potentialité anti-inflammatoire, l'IL-10 et le TGF β (*transforming growth factor β*) [49-51]. Quelle que soit la validité de ces tests dans les études épidémiologiques, leur intérêt en pratique clinique à l'échelon individuel reste faible. Parallèlement s'est développée une autre approche centrée sur l'analyse de marqueurs plus intégratifs du risque et de l'atteinte artérielle. La détection précoce de calcifications coronariennes a pu être utilisée [52], mais le marqueur le plus intéressant semble être l'épaisseur intima-média de la carotide commune, l'IMT. L'indice d'IMT (*intima media thickness*) correspond à la mesure réelle et sommée de l'épaisseur de la média et de l'intima, analysée par échographie au niveau de la carotide commune, artère développant initialement un épaississement dégénératif puis secondairement des plaques fibreuses diffuses. L'IMT apparaît comme un marqueur intégratif des facteurs de risque vas-

culaires touchant aussi bien la média, comme l'hypertension, que l'intima, comme les dyslipidémies. Il est aussi un marqueur de la réponse pariétale à ces facteurs de risque, témoignant d'une susceptibilité à développer de l'athérosclérose [53, 54]. L'intégration d'un tel marqueur dans une politique de prévention primaire devrait permettre de détecter le patient à haut risque vasculaire. L'autre préoccupation majeure du clinicien est la prise en charge du traitement du patient porteur d'une atteinte athéroscléreuse débutante. Les objectifs de cette approche thérapeutique sont de contrôler l'évolution des plaques, afin d'éviter la rupture de plaques mais aussi de limiter leur progression et leur retentissement fonctionnel. Derrière ces objectifs thérapeutiques, dont le concept est en fait le contrôle de l'évolution de l'hyperplasie intimale et du remodelage adaptatif du vaisseau, il existe également deux autres objectifs qui sont les inhibitions de la resténose post-angioplastie et de la resténose intra-stent. Actuellement, aucun traitement n'a pu contrôler directement la réponse pariétale. Cependant, beaucoup de nouvelles stratégies centrées sur l'utilisation d'anticorps spécifiques, d'inactivation génique spécifique, ou de pharmacologie plus classique se développent en prenant pour cible soit la réaction inflammatoire pariétale (anti-VCAM-1, anti-CD40/CD40L, anti-cytokines...), soit la réponse musculaire lisse. Ces nouvelles stratégies en restent pour le moment à une approche expérimentale. Les seules thérapeutiques applicables chez l'homme sont celles qui visent au contrôle des troubles lipidiques. L'action des inhibiteurs d'HMG-CoA reductase et des fibrates apparaît beaucoup plus complexe que leur simple action sur les paramètres lipidiques plasmatiques mais semble également agir directement sur les différentes phases de la réaction inflammatoire [55, 56].

Complications des lésions athéroscléreuses

L'athérosclérose devient vraiment une maladie au stade des lésions compliquées. A un stade plus ou moins tardif de son évolution, la plaque va se rompre. Au niveau coro-

narien, la rupture des plaques va être responsable de la survenue brutale d'une occlusion totale ou sub-totale de la lumière artérielle, entraînant l'apparition d'un syndrome coronarien aigu, c'est-à-dire un angor instable, un infarctus du myocarde sans onde Q ou un infarctus transmural. Deux tiers des plaques qui rompent ont un degré de sténose inférieur à 50 %, et 97 % des patients ont une sténose avant rupture inférieure à 70 % de la lumière artérielle. Les plaques les plus sensibles à la rupture apparaissent ainsi comme des plaques peu serrées, molles, riches en lipides, de coloration jaunâtre à l'angioscopie, contrastant avec les plaques plus serrées, grises, dures, fibreuses et stables des patients en angor stable. Les caractéristiques de ces plaques instables ne doivent cependant pas nous faire oublier que ces petites plaques riches en lipides sont vraisemblablement extrêmement fréquentes sur l'ensemble de l'arbre artériel, et que seules certaines d'entre elles vont se rompre.

La rupture de plaque

La rupture de plaque est liée à trois mécanismes, l'évolution en taille et en volume du centre nécrotique, l'inflammation et la dégradation matricielle de la chape fibreuse et le défaut de réparation de la chape par les cellules musculaires lisses. Le centre nécrotique est une zone avasculaire, pauvre en cellules, riche en lipides, totalement dépourvue de support collagénique. Il joue un rôle essentiel à la fois dans l'induction de la rupture de plaque à partir de l'évolution de sa taille et dans le déclenchement de la thrombose par la rétention en son sein de facteurs pro-thrombogènes majeurs comme le facteur tissulaire. Plusieurs facteurs modulent son rôle dans la rupture de plaques. Le premier est sa taille. Davies a bien montré que la présence d'un centre nécrotique de taille supérieure à 40 % de la taille de la plaque est un critère majeur d'instabilité [57]. Le deuxième semble être la consistance du centre nécrotique qui varie suivant la proportion d'ester de cholestérol de nature liquide et de cholestérol de nature cristalline. L'affaiblissement de la chape fibreuse par l'infiltration des

cellules inflammatoires et la dégradation matricielle sont également un élément clé de l'instabilité des plaques. Les mécanismes qui participent au recrutement des cellules inflammatoires au sein de la plaque instable sont similaires à ceux qui participent au recrutement initial des macrophages et des lymphocytes au sein de la plaque. Un afflux important de macrophages est cependant observé dans les plaques instables [58]. Les facteurs responsables de l'activation endothéliale peuvent être différents; dans ce cadre là, l'hypothèse infectieuse par micro-organismes apparaît raisonnable dans un certain nombre de cas. L'arrivée des macrophages va être responsable de la dégradation des protéines matricielles de la chape fibreuse. Les macrophages et les cellules musculaires lisses ont effectivement la propriété de sécréter des métalloprotéinases inactives, les MMP, collagénases (MMP-1), gélatinases (MMP-9 et MMP-2) et stromélysines (MMP-3) [59, 60]. Ces MMP vont être activées en présence d'activateurs du plasminogène et de plasmine ou de protéases libérées par certains leucocytes. Parallèlement à la sécrétion de ces protéases, les macrophages et les cellules musculaires lisses de la chape fibreuse libèrent des inhibiteurs spécifiques, les TIMP, TIMP-1, TIMP-2 et TIMP-3. L'action protéolytique sur les protéines matricielles dépend de l'expression temporelle et spatiale et de l'équilibre entre MMP et TIMP. La poussée inflammatoire au moment de la rupture de la plaque est en partie responsable de ce déséquilibre. Les cytokines (IL-1) et les facteurs de croissance (PDGF) agissent en synergie pour induire l'expression de MMP-9 sans toutefois affecter l'expression de MMP-2, de TIMP-1 et de TIMP-2. Le PDGF-BB et le TGF β semblent en revanche augmenter l'expression de TIMP-3. Un autre inhibiteur des métalloprotéinases, le TFPI-2 (*tissue factor pathway inhibitor-2*) paraît impliqué dans le déséquilibre en faveur de l'activité protéasique au moment de la rupture. Il est intéressant de noter que les cytokines anti-inflammatoires, interleukines 4 et 10, jouent un rôle inverse, stabilisant les plaques en inhibant la synthèse de MMP-1, MMP-3 et MMP-9 et en stimulant la

synthèse de TIMP-1. L'autre composante de la rupture de plaque est l'absence de réparation de la chape fibreuse. Les cellules musculaires lisses sont responsables de la structuration de la chape fibreuse par leur organisation et la synthèse de protéines matricielles. Une diminution de la masse des cellules musculaires lisses est observée dans les plaques instables, qui semble liée en grande partie à une apoptose des cellules musculaires lisses [61]. Certaines cytokines inflammatoires, comme le TNF- α associé à l'action de l'IL-1 β et de l'interferon γ combinés à certains facteurs comme les LDL oxydées, pourraient intervenir dans l'induction du processus apoptotique des cellules musculaires lisses.

La thrombose artérielle

La rupture de plaque va être à l'origine du deuxième mécanisme responsable des syndromes coronariens aigus, la thrombose artérielle. La rupture de plaque est responsable initialement de l'adhérence et de l'activation plaquettaire associées à la libération du contenu des granules, rapidement suivies de l'aggrégation plaquettaire. Le thrombus plaquettaire, fragile, instable, ne peut s'organiser que par l'activation simultanée de la coagulation et la formation de fibrine. Le contact entre le sang circulant et le centre nécrotique, dans lequel se sont accumulés les corps apoptotiques, et le facteur tissulaire synthétisé et sécrété par les macrophages et les cellules musculaires lisses, apparaît comme une étape clé [62-64]. L'irruption du facteur tissulaire au contact du sang circulant va permettre, par son association avec le facteur VIIa, l'activation de la cascade enzymatique qui conduit à la formation de thrombine et le dépôt de fibrine. Cette activation massive de la coagulation est théoriquement contrôlée par le système fibrinolytique pariétal, malheureusement souvent insuffisant pour limiter l'ampleur du phénomène. Cependant, l'évolution du thrombus est dynamique et le contrôle de l'extension du processus par la thrombolyse locale physiologique permet parfois la stabilisation du syndrome coronarien et interrompt l'évolution vers l'infarctus du myocarde.

Le syndrome coronarien aigu

L'apparition du syndrome coronarien aigu apparaît ainsi comme une étape déterminante dans l'évolution de l'athérosclérose. Elle est une crainte permanente du clinicien. Le diagnostic de rupture de plaque au stade du syndrome coronarien aigu est évidemment trop tardif, et l'un des objectifs principaux du clinicien dans le futur sera de détecter les plaques potentiellement instables. Les marqueurs biologiques, notamment de l'inflammation, restent imparfaits et non spécifiques d'une des étapes de la pathologie. En revanche, il est vraisemblable que les nouvelles techniques d'imagerie non invasives, tel l'IRM et les techniques d'ultrasons, pourront définir la vulnérabilité des plaques par l'analyse qualitative de leurs caractéristiques structurales. Sur le plan thérapeutique, l'approche du syndrome coronarien aigu a été totalement bouleversée au cours des dernières années par le contrôle du processus thrombotique. La mise à la disposition des cardiologues des thérapeutiques anti-plaquettaires (aspirine, ticlopidine, clopidogrel, antagonistes des récepteurs anti-intégrines plaquettaires GIIbIIIa), associées aux thérapeutiques antithrombines (héparine non fractionnée, héparine de bas poids moléculaire, anti-thrombine direct), et aux thérapeutiques fibrinolytiques, ont permis de contrôler la formation du thrombus coronarien. Associés aux techniques d'angioplastie, ces traitements permettent de faire de la revascularisation coronarienne précoce l'objectif thérapeutique absolu des syndromes coronariens aigus. La prochaine étape sera le contrôle des mécanismes de la rupture de plaque. Il est vraisemblable que l'efficacité des inhibiteurs de l'HMG CoA réductase, dans la prévention primaire et secondaire, est partiellement due au contrôle de certaines étapes cellulaires de la rupture de plaques. Néanmoins, il est évident que de nouvelles voies thérapeutiques essayant de contrôler la réaction inflammatoire, les métalloprotéinases macrophagiques ou l'apoptose des cellules musculaires lisses se développeront et permettront de contrôler la vulnérabilité des plaques athéroscléreuses.

Conclusions

Ainsi, à chaque étape de l'évolution de l'athérosclérose, le clinicien doit répondre à un double pari, celui de la détection précoce et celui du traitement adapté. L'analyse des progrès actuels, notamment sur le plan thérapeutique, prouve que les solutions ne peuvent venir que de l'analyse approfondie des mécanismes cellulaires contrôlant les différentes étapes. Les nouvelles approches diagnostiques et thérapeutiques de l'athérosclérose apparaissent comme un défi commun du biologiste et du clinicien ■

RÉFÉRENCES

- Jonasson L, Holm J, Skalli O, Bondjers G, Hansson GK. Regional accumulations of T cells, macrophages, and smooth muscle cells in the human atherosclerotic plaque. *Arteriosclerosis* 1986; 6: 131-8.
- Stary HC, Chandler B, Glagov S, et al. A definition of initial fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. *Arterioscler Thromb* 1994; 14: 840-56.
- Stary HC, Chandler B, Dinsmore RE, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vascular Biol* 1995; 15: 1512-31.
- Akimoto S, Mitsumata M, Sasaguri T, Yoshida Y. Laminar shear stress inhibits vascular endothelial cell proliferation by inducing cyclin-dependent kinase inhibitor p21. *Circ Res* 2000; 86: 185-90.
- Resnick N, Yahav H, Schubert S, Wolfowitz E, Shay A. Signalling pathways in vascular endothelium activated by shear stress: relevance to atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 2000; 11: 167-77.
- Allen S. Lipid/vascular wall interaction. *Curr Opin Cardiol* 1998; 13: 439-46.
- Kataoka H, Kume N, Miyamoto S, et al. Expression of lectinlike oxidized low-density lipoprotein receptor-1 in human atherosclerotic lesions. *Circulation* 1999; 99: 3110-7.
- Schultz D, Harrison DG. Quest for fire: seeking the source of pathogenic oxygen radicals in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1412-3.
- Kirk EA, Dinanur MC, Rosen H, Chait A, Heinecke JW, LeBoeuf RC. Impaired superoxide production due to a deficiency in phagocyte NADPH oxidase fails to inhibit atherosclerosis in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1529-35.
- Guzik TJ, West NE, Black E, et al. Vascular superoxide production by NAD(P)H oxidase: association with endothelial dysfunction and clinical risk factors. *Circ Res* 2000; 86: E85-90.
- Bakker SJ, RG II, Teerlink T, Westerhoff HV, Gans RO, Heine RJ. Cytosolic triglycerides and oxidative stress in central obesity: the missing link between excessive atherosclerosis, endothelial dysfunction, and beta-cell failure? *Atherosclerosis* 2000; 148: 17-21.
- Prasad A, Narayanan S, Husain S, et al. Insertion-deletion polymorphism of the ACE gene modulates reversibility of endothelial dysfunction with ACE inhibition. *Circulation* 2000; 102: 35-41.
- Eberhardt RT, Forgione MA, Cap A, et al. Endothelial dysfunction in a murine model of mild hyperhomocyst(e)inemia. *J Clin Invest* 2000; 106: 483-91.
- Liuba P, Karnani P, Pesonen E, et al. Endothelial dysfunction after repeated *Chlamydia pneumoniae* infection in apolipoprotein E-knockout mice. *Circulation* 2000; 102: 1039-44.
- Memon R, Straprans I, Noor M, Holleran W, Uchida Y, Moser A. Infection and inflammation induce LDL oxidation *in vivo*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1536-42.
- Channon KM, Qian H, George SE. Nitric oxide synthase in atherosclerosis and vascular injury: insights from experimental gene therapy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1873-81.
- TePLYAKOV AI, PRYSCHPEVA EV, KRUCHINSKY NG, CHERGEROVA TI. Cytokines and soluble cell adhesion molecules. Possible markers of inflammatory response in atherosclerosis. *Ann NY Acad Sci* 2000; 902: 320-2.
- Aggoun Y, Bonnet D, Sidi D, et al. Arterial mechanical changes in children with familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 2070-5.
- Shi W, Wang NJ, Shih DM, Sun VZ, Wang X, Lusis AJ. Determinants of atherosclerosis susceptibility in the C3H and C57BL/6 mouse model: evidence for involvement of endothelial cells but not blood cells or cholesterol metabolism. *Circ Res* 2000; 86: 1078-84.
- Bandoh T, Mitani H, Niihashi M, et al. Fluvastatin suppresses atherosclerotic progression, mediated through its inhibitory effect on endothelial dysfunction, lipid peroxidation, and macrophage deposition. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000; 35: 136-44.
- Carr AC, Zhu BZ, Frei B. Potential anti-atherogenic mechanisms of ascorbate (vitamin C) and alpha-tocopherol (vitamin E). *Circ Res* 2000; 87: 349-54.
- Goodfellow J, Bellamy MF, Ramsey MW, Jones CJ, Lewis MJ. Dietary supplementation with marine omega-3 fatty acids improve systemic large artery endothelial function in subjects with hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 265-70.
- Truskey GA, Herrmann RA, Kait J, Barber KM. Focal increases in vascular cell adhesion molecule-1 and intimal macrophages at atherosclerosis-susceptible sites in the rabbit aorta after short-term cholesterol feeding. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 393-401.
- Duplaa C, Couffinhal T, Labat L, et al. Monocyte-macrophage recruitment and endothelial adhesion protein expression in human atherosclerotic lesions. *Atherosclerosis* 1996; 121: 253-66.
- Dong ZM, Brown AA, Wagner DD. Prominent role of P-selectin in the development of advanced atherosclerosis in ApoE-deficient mice. *Circulation* 2000; 101: 2290-5.
- Rosenfeld ME, Blessing E, Lin TM, Moazed TC, Campbell LA, Kuo C. Chlamydia, inflammation, and atherogenesis. *J Infect Dis* 2000; 181 (suppl 3): S492-7.
- Mayr M, Kiechl S, Willeit J, Wick G, Xu Q. Infections, immunity, and atherosclerosis: associations of antibodies to *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, and cytomegalovirus with immune reactions to heat-shock protein 60 and carotid or femoral atherosclerosis. *Circulation* 2000; 102: 833-9.
- Aiello RJ, Bourassa PA, Lindsey S, et al. Monocyte chemoattractant protein-1 accelerates atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 1518-25.
- Mach F, Schonbeck U, Sukhova GK, et al. Functional CD40 ligand is expressed on human vascular endothelial cells, smooth muscle cells, and macrophages: implications for CD40-CD40 ligand signaling in atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 1931-6.
- Frostegard J, Ulfgren AK, Nyberg P, et al. Cytokine expression in advanced human atherosclerotic plaques: dominance of pro-inflammatory (Th1) and macrophage-stimulating cytokines. *Atherosclerosis* 1999; 145: 33-43.
- Mallat Z, Besnard S, Duriez M, et al. Protective role of interleukin-10 in atherosclerosis. *Circ Res* 1999; 85: e17-24.
- Gosling J, Slaymaker S, Gu L, et al. MCP-1 deficiency reduces susceptibility to atherosclerosis in mice that overexpress human apolipoprotein B. *J Clin Invest* 1999; 103: 773-8.
- Boisvert W, Santiago R, Curtiss L, Terkeltaub R. A leucocyte homologue of the IL-8 receptor CXCR-2 mediates the accumulation of macrophages in atherosclerotic lesions of LDL receptor-deficient mice. *J Clin Invest* 1998; 101: 2702-10.
- Mach F, Schonbeck U, Sukhova G, Atkinson E, Libby P. Reduction of atherosclerosis in mice by inhibition of CD40 signalling. *Nature* 1998; 394: 200-3.
- Benditt EP, Benditt JM. Evidence for a monoclonal origin of human atherosclerotic plaques. *Proc Natl Acad Sci USA* 1973; 70: 1753-6.
- Aikawa M, Yamaguchi H, Yazaki Y, Nagai R. Smooth muscle phenotypes in developing and atherosclerotic human arteries demonstrated by myosin expression. *J Atheroscler Thromb* 1995; 2: 14-23.
- O'Brien ER, Alpers CE, Stewart DK, et al. Proliferation in primary and restenotic coronary atherectomy tissue: Implications for antiproliferative therapy. *Circ Res* 1993; 73: 223-31.
- Grainger DJ, Metcalfe JC, Grace AA, Mosedale DE. Transforming growth factor-beta dynamically regulates vascular smooth muscle differentiation *in vivo*. *J Cell Sci* 1998; 111: 2977-88.

RÉFÉRENCES

39. Owens GK. Molecular control of vascular smooth muscle cell differentiation. *Acta Physiol Scand* 1998; 164: 623-35.
40. Dufourcq P, Louis H, Moreau C, *et al*. Vitronectin expression and interaction with receptors in smooth muscle cells from human atheromatous plaque. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 168-76.
41. Raines EW. The extracellular matrix can regulate vascular cell migration, proliferation, and survival: relationships to vascular disease. *Int J Exp Pathol* 2000; 81: 173-82.
42. Mason DP, Kenagy RD, Hasenstab D, *et al*. Matrix metalloproteinase-9 overexpression enhances vascular smooth muscle cell migration and alters remodeling in the injured rat carotid artery. *Circ Res* 1999; 85: 1179-85.
43. Morla AO, Mogford JE. Control of smooth muscle cell proliferation and phenotype by integrin signaling through focal adhesion kinase. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 272: 298-302.
44. Clowes AW, Schwartz SM. Significance of quiescent smooth muscle migration in the injured rat carotid artery. *Circ Res* 1985; 56: 139-45.
45. Glagov S, Weisenberg E, Zarins C, Stanekunavicius R, Kolettis G. Compensatory enlargement of human atherosclerosis coronary arteries. *N Engl J Med* 1987; 316: 1371-5.
46. Salomaa V, Matei C, Aleksic N, *et al*. Soluble thrombomodulin as a predictor of incident coronary heart disease and symptomless carotid artery atherosclerosis in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study: a case-cohort study. *Lancet* 1999; 353: 1729-34.
47. Oishi Y, Wakatsuki T, Nishikado A, Oki T, Ito S. Circulating adhesion molecules and severity of coronary atherosclerosis. *Coron Artery Dis* 2000; 11: 77-81.
48. Paiker JE, Raal FJ, von Arb M. Auto-antibodies against oxidized LDL as a marker of coronary artery disease in patients with familial hypercholesterolaemia. *Ann Clin Biochem* 2000; 37: 174-8.
49. de Lemos JA, Hennekens CH, Ridker PM. Plasma concentration of soluble vascular cell adhesion molecule-1 and subsequent cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 423-6.
50. Anderson JL, Muhlestein JB, Carlquist J, *et al*. Randomized secondary prevention trial of azithromycin in patients with coronary artery disease and serological evidence for *Chlamydia pneumoniae* infection: The azithromycin in coronary artery disease: elimination of myocardial infection with chlamydia (ACADEMIC) study. *Circulation* 1999; 99: 1540-7.
51. Sablotzki A, Welters I, Lehmann N, *et al*. Plasma levels of immunoinhibitory cytokines interleukin-10 and transforming growth factor-beta in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997; 11: 763-8.
52. Becker CR, Knez A, Ohnesorge B, *et al*. Visualization and quantification of coronary calcifications with electron beam and spiral computed tomography. *Eur Radiol* 2000; 10: 629-35.
53. Allan PL, Mowbray PI, Lee AJ, Fowkes FG. Relationship between carotid intima-media thickness and symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease. The Edinburgh Artery Study. *Stroke* 1997; 28: 348-53.
54. Boquist S, Ruotolo G, Tang R, *et al*. Alimentary lipemia, postprandial triglyceride-rich lipoproteins, and common carotid intima-media thickness in healthy, middle-aged men. *Circulation* 1999; 100: 723-8.
55. Derville P, Gervois P, Fruchart JC, Staels B. Induction of I κ B α expression as a mechanism contributing to the anti-inflammatory activities of peroxisome proliferator-activated receptor- α activators. *J Biol Chem* 2000; 275: 36703-7.
56. Bellosta S, Ferri N, Arnaboldi L, Bernini F, Paoletti R, Corsini A. Pleiotropic effects of statins in atherosclerosis and diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23 (suppl 2): B72-8.
57. Davies M, Richardson P, Woolf N, *et al*. Risk of thrombosis in human atherosclerotic plaques: Role of extracellular lipid, macrophage, and smooth muscle cell content. *Br Heart J* 1993; 69: 377-81.
58. Moreno PR, Bernardi VH, Lopezcuellar J *et al*. Macrophage infiltration predicts restenosis after coronary intervention in patients with unstable angina. *Circulation* 1996; 94: 3098-102.
59. Falk E. Stable versus unstable atherosclerosis: clinical aspects. *Am Heart J* 1999; 138: S421-5.
60. Pasterkamp G, Schoneveld AH, Hijnen DJ, *et al*. Atherosclerotic arterial remodeling and the localization of macrophages and matrix metalloproteinases 1, 2 and 9 in the human coronary artery. *Atherosclerosis* 2000; 150: 245-53.
61. Kockx MM, Herman AG. Apoptosis in atherosclerosis: beneficial or detrimental? *Cardiovasc Res* 2000; 45: 736-46.
62. Crawley J, Lupu F, Westmuckett AD, Severs NJ, Kakkar VV, Lupu C. Expression, localization, and activity of tissue factor pathway inhibitor in normal and atherosclerotic human vessels. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1362-73.
63. Mallat Z, Hugel B, Ohan J, Leseche G, Freyssinet JM, Tedgui A. Shed membrane microparticles with procoagulant potential in human atherosclerotic plaques: a role for apoptosis in plaque thrombogenicity. *Circulation* 1999; 99: 348-53.
64. Tedgui A, Mallat Z. Smooth muscle cells: another source of tissue factor-containing microparticles in atherothrombosis? *Circ Res* 2000; 87: 81-2.

TIRÉS À PART

J. Bonnet.

Summary

Atherosclerosis

Atherosclerosis is the most common cause of death in Western countries. Atherosclerosis can be considered as a chronic inflammation of the intimal part of large arteries. It results from an initial endothelial dysfunction due to several risk factors, leading to an accumulation of modified lipoproteins, monocyte-derived macrophages and T cells interacting with the normal cellular components of the arterial wall and inducing foam cell and necrotic core formation. In many cases, the development of these atherosclerotic plaques is limited by a fibrous cap surrounding the necrotic core and mainly composed of extra-cellular matrix proteins and smooth muscle cells. All these events lead to the development of atherosclerotic plaques, which can protrude into the arterial lumen and induce such clinical manifestation as angina pectoris. One of the main complications of the atherosclerosis is the plaque rupture leading to vessel occlusion and acute clinical syndromes such as myocardial infarction or stroke. The plaque rupture results mainly from the acute accumulation of macrophages leading to the local secretion of metalloproteinases, extra-cellular matrix degradation and smooth muscle cell apoptosis inducing significant thinning and rupture of the fibrous cap. The plaque rupture exposes lipids, apoptotic bodies and tissue factor accumulated in necrotic core to blood components, initiating the coagulation cascade, platelet activation and thrombosis. Considering this process as a whole, biologists and physicians have to prevent, detect and treat the atherosclerotic lesions at each step of their evolution: the isolated risk factors, the initial endothelial dysfunction, the chronic inflammatory process responsible of atherosclerotic progression and the plaque rupture and thrombosis.