

m/s

médecine/sciences 1989 ; 5 : 368-370

ATHÉROSCLÉROSE, MALADIE DÉGÉNÉRATIVE ? INFLAMMATOIRE ? CANCÉREUSE ?

 Jacques Caen

Deux grandes théories s'affrontent pour rendre compte de l'athérosclérose. L'une, classique [1], est celle de la lésion intimale focale et hémodynamique où se succéderaient la dénudation endothéliale, l'adhésion plaquettaire et sa dégranulation avec libération du facteur de croissance d'origine plaquettaire. Il s'ensuivrait une prolifération et une intimalisation des cellules musculaires lisses associées ou suivies d'accumulation de lipides en position cellulaire et extracellulaire. Tous ces phénomènes aboutiraient en fin de compte aux plaques calcifiées de sclérose artérielle.

A cette suite des séquences évoquées ci-dessus, partiellement battues en brèche par les travaux des dernières années auxquels nous nous référerons essentiellement, le vaisseau a perdu son élasticité et est devenu scléreux.

La théorie dite monoclonale de Benditt [2], datant de plus de 15 ans, s'oppose à la précédente. Pour Benditt, une dédifférenciation associée à une importante augmentation de la synthèse d'ADN endothélial précéderait le développement des lésions.

Trois ordres d'arguments ont permis d'étayer la première théorie, celle de Virchow, reprise et rajeunie par Russel Ross durant les années 1970 (1) l'athérosclérose de l'homocystinémie humaine et animale serait secondaire à une lésion endothéliale suivie d'une participation plaquettaire ; (2) des sérums antiplaquettaires et des drogues antiplaquettaires réduiraient les lésions athérosclérotiques chez le lapin et le chien ; (3) des porcs atteints de maladie de Willebrand feraient moins d'athérosclérose, quel que soit le régime athérogène.

Avant de tenter de s'aventurer dans des conclusions hâtives, nous essayerons d'avoir une vue plongeante sur les travaux des années 1980 en proposant une approche synthétique (pour une bonne part, probablement, erronée).

- **Le rôle des monocytes macrophages.** Colin Schwartz *et al.* [3] ont pu justement insister sur les différents facteurs d'origine monocyttaire (hydrolases neutres, constituants du complément, hydrolases acides, facteurs de coagulation, dérivés oxygénés, différents lipides tels que le paf (*platelet activating factor*), différentes prostaglandines et leucotriènes, d'autres constituants tels l'apolipoprotéine E et la transferrine, l' α -2 macroglobuline, le(s) facteur(s) angiogénique(s) et le facteur de croissance d'origine macrophagique, qui tous pourraient intervenir dans l'athérogenèse. Ces auteurs ont montré clairement les séquences entre le monocyte et la cellule spumeuse, mais aussi comment un facteur originaire de la cellule musculaire lisse était chémo-attractant pour le monocyte.

De fait, depuis le début du XX^e siècle, les liens ont été grands entre monocytes-macrophages et cellules musculaires lisses : considérés au début du XX^e siècle comme le *primum movens*, les monocytes-macrophages ont pâli ensuite

 ADRESSES

J. Caen : professeur, directeur de l'Institut des Vaisseaux et du Sang. IVS, 8 rue Guy Patin, 75010 Paris, France.

 TIRÉS A PART

J. Caen.

par rapport aux cellules musculaires lisses dont il ne fait aucun doute que, par leur intimalisation, elles jouent un rôle essentiel dans l'athérosclérose. De multiples arguments récents tirés des expérimentations animales et des études faites chez l'homme étayent cependant fortement le rôle des cellules monocytaires dont il a été démontré grâce à des anticorps monoclonaux qu'elles représentaient l'essentiel des cellules spumeuses ; de plus, des anticorps contre les cellules musculaires lisses donnent, au niveau des mêmes lésions, des signaux franchement négatifs.

En bref, les cellules spumeuses sont des macrophages [4]. La modulation phénotypique des cellules musculaires lisses vers un état sécrétoire est induite par des produits d'origine macrophagique [5]. Dans cette vision, la présence de macrophages spumeux est synonyme de lésion active, leur absence étant fréquemment liée à un processus de réparation ou de nécrose.

La plupart des cellules, y compris les cellules musculaires lisses, acquièrent du cholestérol exogène provenant des particules de LDL (*low density lipoproteins*) pour lesquelles elles ont des récepteurs de haute affinité [6]. En dehors de ces récepteurs déficients chez les homozygotes avec hypercholestérolémie familiale, on note des incorporations de LDL par une voie indépendante du récepteur spécifique mais aussi par un système dit d'épuration (*scavenger*) qui se retrouve dans les macrophages et les cellules endothéliales, si bien que dans les formes d'hypercholestérolémie

homozygote, les macrophages continuent à accepter les LDL (car le système d'épuration — contrairement à celui de haute affinité — n'est pas autocontrôlé). Le système d'épuration ne fonctionne que pour des LDL partiellement clivées par les cellules endothéliales, musculaires lisses ou macrophagiques.

Pour tenter de résumer le rôle des macrophages, on peut noter, essentiellement : les interactions des macrophages avec les lipoprotéines ; la sécrétion de différents facteurs modulant le fonctionnement d'autres cellules, et en particulier un facteur ressemblant étrangement au facteur de croissance d'origine plaquettaire ; enfin la libération d'enzymes et de radicaux oxygénés.

• **L'endothélium.** Selon V. Fuster et Bowie à la Mayo Clinic de Rochester [7], les porcs atteints de maladie de Willebrand, quoique nourris avec un régime lipidique athérogène, ne font pas d'athérosclérose. Cependant, Griggs et Brinkhous [8] à Chapel Hill ne retrouvent pas cette même protection.

Un tel désaccord méritait que nous nous intéressions à ce problème : à défaut de pouvoir faire traverser l'Atlantique aux porcs, nous avons pu, avec quelques difficultés, obtenir le semen de deux mâles atteints et, grâce à une collaboration entre l'INSERM et l'INRA, obtenir des animaux qui nous ont permis de mettre en évidence, le long de l'arbre vasculaire, une hétérogénéité de l'endothélium pour ce qui est du facteur Willebrand et de sa synthèse [9]. Cette hétérogénéité existe également pour l'enzyme

de conversion de l'angiotensine. Ces résultats nous ont conduit à nous demander si une telle hétérogénéité ne pouvait s'élargir aux récepteurs des lipoprotéines, aux inductions des facteurs de croissance impliqués dans l'athérogenèse aux différents niveaux de l'arbre vasculaire, tous ces facteurs étant sous contrôle génétique, mais pouvant être modifiés dans certaines circonstances pathologiques comme le diabète ou les hyperlipidémies.

Les travaux récents montrant l'importance de la matrice extracellulaire sur le fonctionnement de l'endothélium laissent à penser qu'au cours de l'athérosclérose, des néosynthèses endothéliales vers la matrice extracellulaire peuvent régler la fonction même de l'endothélium.

• **Le couple monocyte-endothélium.** Les travaux très remarquables de Bevilacqua [10] ont permis de montrer que des facteurs monocytaires peuvent modifier les fonctions endothéliales et permettent non seulement l'activation de l'endothélium mais également la synthèse de ELAM 1, facteur autorisant la fixation des polynucléaires à cet endothélium.

Des résultats prometteurs à partir de monocytes normaux semblent avoir montré à Jean-Luc Wautier qu'un autre facteur d'origine monocyttaire appelé MECIF (*monocyte endothelial cell inhibitory factor*), pourrait avoir un rôle inverse de celui de l'interleukine 1, d'où l'importance de mieux connaître la pathologie monocyttaire dans l'athérosclérose.

• **Les substances vaso-actives.** Des travaux très récents sur l'EDRF,

RÉFÉRENCES

1. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: an update. *N Engl J Med* 1986; 314: 488-500.
2. Benditt EP. Origins of human atherosclerosis plaques: the role of altered gene expression. *Arch Pathol Lab Med* 1988; 112: 997-1001.
3. Schwartz CJ, Valente AJ, Sprague EA, et al. Monocyte-Macrophage participation in atherogenesis: inflammatory components of pathogenesis. *Semin Thromb Haemost* 1986; 12: 79-86.
4. Mitchinson MJ, Ball RY. Macrophages and atherogenesis. *Lancet* 1987; ii: 146-9.
5. Campbell GR. Phenotypic changes in smooth muscle cells of human atherosclerotic plaques in: the evolution of the human atherosclerotic plaque. Proc Am Heart Assoc, workshop of the human atherosclerotic plaque. Berlin: Springer Verlag, 1987.
6. Brown MS, Goldstein JL. Lipoprotein metabolism in the macrophage: implication for cholesterol deposition in atherosclerosis. *Annu Rev Biochem* 1983; 52: 223-61.
7. Fuster V, Bowie EJW, Lewis JC, et al. Resistance to arteriosclerosis in pig's with Von Willebrand's disease. *J Clin Invest* 1978; 61: 722-30.
8. Griggs TR, Reddick RL, Sultzer D, Brinkhous KM. Susceptibility to atherosclerosis in aortas and coronary arteries of swine with Von Willebrand's disease. *Am J Pathol* 1981; 102: 137-45.
9. Wu QY, Drouet L, Carrier JL, et al. Differential distribution of Von Willebrand factor in endothelial cells. *Arteriosclerosis* 1987; 7: 47-54.
10. Bevilacqua M, Pober J, Wheeler E, Cotran RA, Gimbrone MA. Interleukin 1 acts on cultured human vascular endothelium to increase the adhesion of polymorphonuclear leucocytes, monocytes and related leucocyte cell lines. *J Clin Invest* 1985; 76: 20035-11.
11. Schwartz SM. Cellular proliferation in atherosclerosis and hypertension. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1983; 173: 1-13.
12. Seifert PS and Kazatchkine MD. The complement system in atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1988; 73: 91-104.
13. Robert L. Système de vieillissement et athérogenèse. In: Caen J, ed. *Le Sang et les Vaisseaux*. Paris: Hermann, 1987.
14. Doolittle RF, Hunkapiller MW, Hood LE, et al. Simian sarcoma virus oncogene, *v-sis*, is derived from the gene (or genes) encoding a platelet-derived growth factor. *Science* 1983; 221: 275-6.

(endothelial derived growth factor), d'une part, l'endothéline d'autre part, semblent montrer que ces facteurs pourraient avoir aussi un rôle dans le développement de l'athérosclérose ([11] et V. Dzau, communication personnelle).

• **Les facteurs de croissance.** Ce chapitre mériterait à lui seul un éditorial. Le facteur de croissance d'origine plaquettaire, partiellement décrit dans les plaquettes humaines, a deux chaînes, une chaîne A et une chaîne B, la dernière étant codée par l'oncogène *c-sis* [14]. Le PDGF A a, outre les cellules musculaires lisses, d'autres cibles cellulaires: les fibroblastes, les cellules gliales. Ce facteur de croissance est synthétisé par les cellules endothéliales de la microcirculation, l'artère iliaque, la veine du cordon ombilical, les cellules endothéliales bovines d'aorte abdominale, et serait sécrété surtout par le versant basal de l'endothélium dans la paroi vasculaire en direction des cellules musculaires lisses. En fait, le PDGF peut être synthétisé par les cellules musculaires lisses elles-mêmes qui, chez le rat nouveau-né, produisent surtout des chaînes B à activité mitogénique forte alors que, chez le rat adulte, elles synthétisent surtout des chaînes A. Les cellules musculaires lisses situées dans la média ont un phénotype contractile et n'expriment que de faibles quantités d'ARNm de chaîne A. Lorsque les cellules ont migré dans l'intima après lésion vasculaire, leur phénotype devient de type sécrétoire et prolifératif et du PDGF B est sécrété.

Les ARNm de chaîne A et B sont présents en plus grande quantité dans les artères athérosclérotiques que dans les artères saines.

Ainsi, l'intrication de ces différents facteurs permet-elle de bâtir une théorie cellulaire de l'athérosclérose où deux cellules, l'une circulante — le monocyte —, l'autre fixée au vaisseau — la cellule endothéliale — détiennent une grande partie des réponses aux questions que nous ne cessons de nous poser pour comprendre le phénomène complexe de l'athérosclérose, maladie dégénérative, inflammatoire et (ou) proliférative ■