

- ➔ Histoire naturelle de la rupture de plaque
- ✓ Impact des lipoprotéines athérogènes sur les composants cellulaires de la paroi artérielle
- ✓ Dysfonction endothéliale et athérosclérose
- ✓ Comment aller au-delà de la protection cardiovasculaire apportée par un antihypertenseur?

E. VAN BELLE, C. BAUTERS  
Hôpital Cardiologique,  
CHRU, LILLE.



## Histoire naturelle de la rupture de plaque

L'athérosclérose est une maladie à progression très lente. Durant plusieurs décennies, les lésions vont se développer silencieusement, puis vont apparaître des signes en rapport avec l'obstruction progressive des artères et/ou des complications thrombotiques aiguës qui peuvent survenir à tout moment sur une plaque évoluée et qui font toute la gravité de la maladie. Ces manifestations thrombotiques aiguës sont à l'origine des infarctus du myocarde, des ischémies périphériques et d'une proportion importante des accidents vasculaires cérébraux.

Pour qu'une plaque d'athérosclérose entraîne des manifestations ischémiques chroniques, il faut habituellement qu'elle soit responsable d'une sténose réduisant la lumière de plus de 50 %. Les deux composants de la plaque adulte (le centre lipidique et la partie fibreuse) contribuent à la croissance de la plaque du fait de l'infiltration lipidique, de l'accumulation de cellules spumeuses et de la prolifération de cellules musculaires lisses avec synthèse de matrice extracellulaire. Jusqu'à un stade relativement avancé, le développement de la plaque dans la paroi vasculaire peut être compensé par une augmentation de taille du vaisseau. Ce phénomène a été décrit sous le terme de remodelage compensateur [1]. Une lumière artérielle de taille normale est donc compatible avec l'existence de plaques d'athérosclérose très évoluées. Toutefois, lorsque le remodelage compensateur a atteint son maximum, toute augmentation de taille de la plaque retentit sur la lumière artérielle.

Les facteurs responsables de la rupture des plaques d'athérosclérose sont de mieux en mieux connus : important centre lipidique, chape fibreuse fine, activité protéolytique au sein de la chape fibreuse, etc.

Une rupture de plaque peut cicatriser sans entraîner de phénomène thrombotique. Lorsque la thrombose survient, elle n'est pas obligatoirement associée à des manifestations ischémiques ; dans un grand nombre de cas, la lésion va cicatriser du fait de la thromolyse physiologique ou de l'incorporation du thrombus dans la plaque.

La thrombose intra-artérielle sur plaque rompue peut être associée à des manifestations ischémiques par au moins deux mécanismes : l'embolisation de matériel thrombotique dans la distalité du territoire d'aval ou l'occlusion artérielle totale qui entraînera de possibles nécroses tissulaires (en l'absence de circulation collatérale bien développée).

Le risque essentiel de l'athérosclérose est la survenue d'un accident aigu, d'origine thrombotique. L'origine de l'accident aigu est pratiquement toujours un phénomène mécanique : rupture ou érosion de plaque. La rupture se situe au niveau de la chape fibreuse et met le sang en contact avec les éléments thrombogènes du centre lipidique. La conséquence en est un phénomène de thrombose qui implique d'abord les plaquettes, puis le système de la coagulation. Assez souvent, il n'existe pas de réelle rupture de plaque, mais simplement une érosion qui met en contact le sang avec l'espace sous-endothélial ; les conséquences en termes de thrombose sont similaires.

### ■ POURQUOI LA RUPTURE ?

Le plus simple indicateur de la vulnérabilité d'une plaque d'athérosclérose est sa composition relative

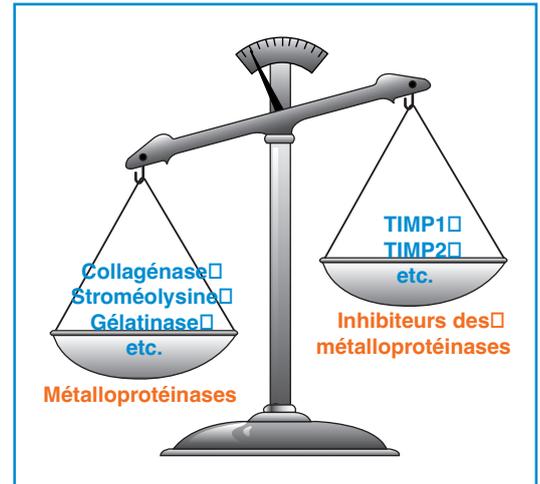


**Fig. 1 :** Vulnérabilité de la plaque d'athérosclérose: aspect quantitatif. A l'opposé des plaques "stables", les plaques "vulnérables" contiennent un noyau lipidique (jaune) important et une chape fibreuse fine (marron).

en lipides et en tissu fibreux. Les plaques les plus vulnérables sont celles qui comportent un centre lipidique important et une chape fibreuse relativement fine. A l'inverse, les plaques les moins vulnérables (les plus stables) sont celles qui ont un centre lipidique de petite taille, isolé de la lumière par une chape fibreuse épaisse [2-4] (**fig. 1**).

La solidité de la chape fibreuse joue également un rôle important: les plaques vulnérables ont une chape fibreuse moins solide que les plaques stables [3, 4]. La présence de nombreuses protéines de matrice extracellulaire (collagène, élastine) assure cette solidité. Cette matrice extracellulaire est essentiellement produite par les cellules musculaires lisses qui ont migré et proliféré dans l'intima vasculaire. La dégradation de la matrice extracellulaire est sous le contrôle des métalloprotéinases [5] (**fig. 2**) sécrétées par de nombreuses cellules de la plaque, mais essentiellement par les macrophages situés en périphérie du centre lipidique. Lorsqu'on compare la composition de plaques instables avec celle de plaques stables, les premières contiennent plus de macrophages [6]. De même, la concentration en macrophages activés et en métalloprotéinases est plus importante dans les échantillons provenant de plaques instables. Le degré de protéolyse dans la chape fibreuse est donc un déterminant important de la stabilité d'une plaque d'athérosclérose.

Plus récemment, il a été montré que l'on pouvait observer plusieurs ruptures de plaque simultanées à différents sites chez le même patient [7]. Cela suggère qu'en plus des facteurs locaux les conditions générales peuvent modifier le risque

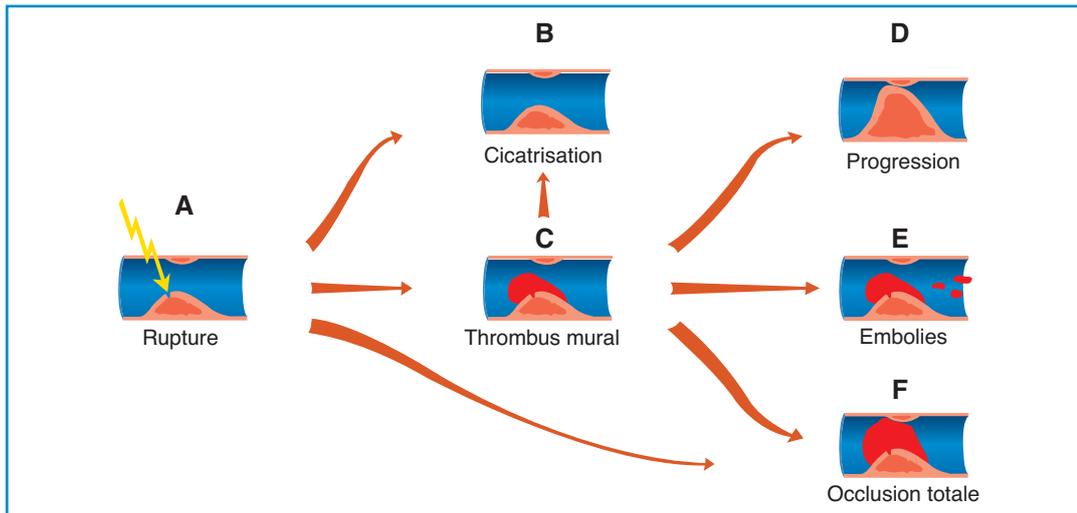


**Fig. 2 :** Régulation de l'activité protéolytique au sein de la plaque d'athérosclérose. La "stabilité" d'une plaque d'athérosclérose va pouvoir être modifiée au cours du temps en fonction du niveau de l'équilibre protéolytique au sein de la plaque. L'augmentation de l'activité des métalloprotéinases entraîne une destruction de la chape fibreuse.

de rupture. Par exemple, la dysfonction endothéliale induite par l'hypertension artérielle pourrait augmenter le risque de rupture de plaque. Parmi les autres facteurs généraux, l'accent a été porté ces dernières années sur le niveau d'inflammatoire systémique, habituellement évalué par le dosage de la CRP ou du fibrinogène [8]. L'inflammation pourrait à la fois augmenter le risque de rupture de plaque et, lorsque la rupture survient, augmenter le risque de thrombose in situ.

## ■ APRES LA RUPTURE

La survenue d'une rupture ou d'une érosion de plaque n'implique pas obligatoirement la survenue d'une thrombose significative et l'histoire naturelle d'une plaque rompue est très variable (**fig. 3**). Les travaux de Davies *et al.* ont démontré que nombre de ruptures de plaque au niveau coronaire restaient silencieuses et surtout n'entraînaient pas de réaction thrombotique significative [9]. Ainsi, près de 10 % des sujets ayant présenté un décès non cardiaque ont au moins une plaque coronaire fissurée, mais sans thrombose surajoutée (**fig. 4**). Ce résultat suggère que le principal déterminant de l'accident coronarien aigu n'est pas la rupture de plaque en elle-même, mais plutôt la survenue d'une thrombose en cas de rupture de plaque.

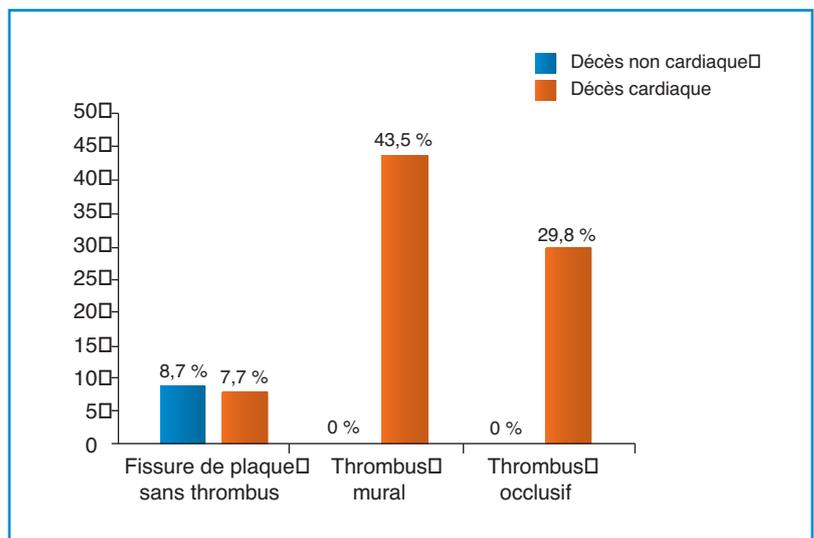


**Fig. 3 :** Histoire naturelle de la plaque rompue. La rupture d'une plaque d'athérome inaugure une chaîne d'événements de gravité très variable. La cicatrisation sans phénomène thrombotique est possible, mais elle peut aussi survenir après la formation d'un thrombus mural. Lorsque la lésion cicatrise avec incorporation du thrombus dans la paroi artérielle, cela aboutit à une progression rapide de la sténose. Les lésions tissulaires en aval de la zone de rupture font toute la gravité des accidents athérotrombotiques aigus ; il peut s'agir d'accidents emboliques à partir du thrombus mural ; il peut s'agir d'une nécrose, conséquence de la thrombose complète de l'artère (en l'absence de circulation collatérale bien développée).

Le facteur tissulaire, qui est produit par les cellules de la plaque, en particulier par les macrophages, est considéré comme l'acteur principal de la thrombose en cas de rupture. On peut donc imaginer qu'une rupture mettant en contact le sang avec une zone riche en facteur tissulaire évoluera plus fréquemment vers l'accident thrombotique aigu qu'une rupture dans une zone où la quantité de facteur tissulaire est peu importante. Par exemple, il a été démontré que la quantité de facteur tissulaire était plus élevée dans les plaques responsables de syndromes coronaires aigus que dans les plaques responsables d'angor stable [10] (*fig. 5*). L'inflammation, en augmentant certains facteurs prothrombogéniques comme le fibrinogène, pourrait également augmenter le risque de thrombose en cas de rupture.

Lorsqu'une thrombose se forme au site d'une rupture de plaque, l'évolution peut se faire silencieusement du fait de la thromolyse physiologique ; le thrombus peut aussi s'incorporer dans la plaque. Il s'agit d'ailleurs de l'explication qui est habituellement avancée en cas d'aggravation rapide, quelques semaines à quelques mois, d'une sténose artérielle. Les travaux anatomopathologiques démontrent souvent une ou

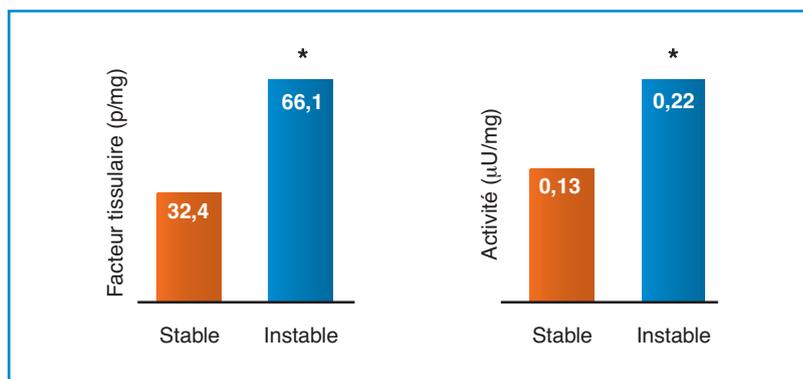
plusieurs couches successives de thrombus incorporées dans la plaque au niveau des zones les plus critiques de la sténose coronaire. Un thrombus peut ainsi demeurer longtemps au site d'une rupture de plaque : la visualisation par angioscopie de la lumière d'artères coronaires responsables d'infarctus retrouve très souvent



**Fig. 4 :** Fréquence des ruptures "asymptomatiques". La présence d'une thrombose intracoronaire est très spécifique d'un accident coronarien aigu. Par contre, une fissure ou rupture de plaque est fréquemment rencontrée en cas de décès non cardiaque. Le principal déterminant de l'accident coronarien aigu ne semble pas être la rupture de plaque en elle-même, mais plutôt la survenue d'une thrombose en cas de rupture de plaque.

### Points forts

- Le plus simple indicateur de la vulnérabilité d'une plaque d'athérosclérose est sa composition relative en lipides et en tissu fibreux.
- Une lumière artérielle de taille normale est donc compatible avec l'existence de plaques d'athérosclérose très évoluées.
- Le degré de protéolyse dans la chape fibreuse est un déterminant important de la stabilité d'une plaque d'athérosclérose.
- Près de 10 % des sujets ayant présenté un décès non cardiaque ont au moins une plaque coronaire fissurée, mais sans thrombose surajoutée.
- Le facteur tissulaire, qui est produit par les cellules de la plaque, en particulier par les macrophages, est considéré comme l'acteur principal de la thrombose en cas de rupture.



**Fig. 5 :** Rôle du facteur tissulaire comme déterminant du risque thrombotique en cas de rupture. Le taux et l'activité du facteur tissulaire sont plus élevés au sein des plaques d'athérosclérose ayant conduit à un accident ischémique aigu qu'au sein des plaques n'ayant pas conduit à un tel accident.

un thrombus jusqu'à plusieurs semaines après l'événement initial [11].

Enfin, la formation d'un thrombus au site d'une érosion ou d'une rupture de plaque expose fort logiquement à un risque d'embolies dans le territoire d'aval. Ces embolies sont reconnues depuis longtemps comme faisant partie intégrante de la physiopathologie des accidents vasculaires cérébraux et de l'artériopathie des membres inférieurs. Plus récemment, le recours systématique à des dosages enzymatiques très sensibles et spécifiques (troponines) a permis de démontrer l'existence de tels accidents emboliques lors des syndromes coronariens aigus [12].

### ■ CONCLUSION

L'histoire naturelle de la plaque rompue est bien entendu modifiable par les diverses stratégies thérapeutiques utilisées lors des syndromes coronariens aigus. Ainsi, l'hyperplasie néo-intimale qui accompagne la cicatrisation vasculaire après angioplastie est habituellement considérée comme un facteur stabilisant. Il en est de même des thérapeutiques qui minimisent l'inflammation vasculaire et/ou interfèrent avec la formation du noyau lipidique, comme les statines. ■

### Bibliographie

1. GLAGOV S, WEISENBERG E, ZARINS CK, STANKUNAVICIUS R, KOLETTIS GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med*, 1987; 316: 1371-5.
2. FISHBEIN MC, SIEGET RJ. How big are coronary atherosclerotic plaques that rupture? *Circulation*, 1996; 94: 2662-6.
3. LIBBY P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation*, 1995; 91: 2844-50.
4. DAVIES MJ. Stability and instability: two faces of coronary atherosclerosis. The Paul Dudley White lecture 1995. *Circulation*, 1996; 94: 3013-20.
5. GALIS ZS, SUKHOVA GK, LARK MW, LIBBY P. Increased expression of matrix metalloproteinases and matrix degrading activity in vulnerable regions of human atherosclerotic plaques. *J Clin Invest*, 1994; 94: 2493-503.
6. MORENO PR, FALK E, PALACIOS IF, NEWELL JB, FUSTER V, FALLON JT. Macrophage infiltration in acute coronary syndromes. Implications for plaque rupture. *Circulation*, 1994; 90: 775-8.
7. RIOUFOL G, FINET G, GINON I, ANDRE-FOUET X, ROSSI R, VIALLE E, DESJOYAUX E, CONVERT G, HURET JF, TABIB A. Multiple atherosclerotic plaque rupture in acute coronary syndrome: a three-vessel intravascular ultrasound study. *Circulation*, 2002; 106: 804-8.
8. WILLERSON JT, RIDKER PM. Inflammation as a cardiovascular risk factor. *Circulation*, 2004; 109: II2-10.
9. DAVIES MJ, BLAND JM, HANGARTNER JR, ANGELINI A, THOMAS AC. Factors influencing the presence or absence of acute coronary artery thrombi in sudden ischaemic death. *Eur Heart J*, 1989; 10: 203-8.
10. ARDISSINO D, MERLINI PA, ARIENS R, COPPOLA R, BRAMUCCI E, MANNUCCI PM. Tissue-factor antigen and activity in human coronary atherosclerotic plaques. *Lancet*, 1997; 349: 769-71.
11. VAN BELLE E, LABLANCHE JM, BAUTERS C, RENAUD N, MCFADDEN EP, BERTRAND ME. Coronary angiographic findings in the infarct-related vessel within 1 month of acute myocardial infarction: natural history and the effect of thrombolysis. *Circulation*, 1998; 97: 26-33.
12. TOPOL EJ, YADAV JS. Recognition of the importance of embolization in atherosclerotic vascular disease. *Circulation*, 2000; 101: 570-80.