

- ✗ 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?

M. ELBAZ¹, J.F. ARNAL²,
¹ Pôle Cardiovasculaire
 et Métabolique,
 CHU Rangueil, TOULOUSE.
² INSERM U589,
 Institut L. Bugnard,
 CHU Rangueil, TOULOUSE.



Dysfonction endothéliale et athérosclérose

L'athérosclérose est une affection chronique dont les manifestations symptomatiques sont le plus souvent tardives, survenant dans la seconde partie de la vie. Ces manifestations sont la conséquence d'un ensemble de processus débutant précocement dans l'enfance, voire dès la vie intra-utérine, et impliquant en premier lieu l'endothélium vasculaire.

L'endothélium est une couche monocellulaire qui joue un rôle de barrière physique régulant la perméabilité entre la phase tissulaire, pariétale, du vaisseau et la phase circulante, liquide. Il possède des fonctions paracrines et autocrines, modulant la vasomotricité artérielle, l'adhésion et la pénétration leucocytaires, l'adhésion et l'agrégation plaquettaires, la coagulation et la fibrinolyse, la prolifération et la différenciation des cellules musculaires lisses de la média [1, 2].

La régulation endothéliale du tonus vasculaire est l'aspect le plus souvent analysé dans les études cliniques; cette régulation peut être évaluée par des méthodes d'exploration fonctionnelle, invasives ou non invasives. Nous aborderons ici les déterminants de la dysfonction vasomotrice endothéliale, les moyens d'exploration et l'intérêt clinique potentiel que l'on peut tirer de l'évaluation de cette fonction.

L'endothélium joue un rôle central dans la régulation des phénomènes vasomoteurs, de l'hémostase, de la perméabilité vasculaire, et de la prolifération des cellules musculaires lisses de la paroi artérielle.

Sous l'influence du vieillissement, des facteurs de risque vasculaires, l'endothélium peut être activé et subir des modifications fonctionnelles qui vont toucher ses différentes fonctions physiologiques.

La dysfonction endothéliale touchant la vasomotricité peut être étudiée par différentes techniques, invasives ou non invasives. Cette dysfonction est un critère d'évaluation intermédiaire dans l'athérosclérose. Plusieurs travaux ont en effet montré la relation existant entre le degré de dysfonction endothéliale et le pronostic vasculaire des patients.

■ PHYSIOLOGIE DE LA VASOREACTIVITE ARTERIELLE (fig. 1, 2 et 3)

La vasomotricité artérielle est régulée par l'interaction endothélium-cellules musculaires lisses et par le système nerveux neurovégétatif. Nous ne nous intéresserons ici qu'au premier de ces aspects.

L'endothélium induit la vasodilatation artérielle par la production et la libération de trois médiateurs : **monoxyde d'azote**, **EDHF**, **prostacycline**. Le rôle pivot de l'endothélium dans la régulation du tonus vasomoteur a été établi par Furchgott *et al.* en 1980 [3]. Le médiateur principal de cette régulation, initialement appelé Endothelium-derived-relaxing factor (EDRF), est en fait le NO (monoxyde d'azote).

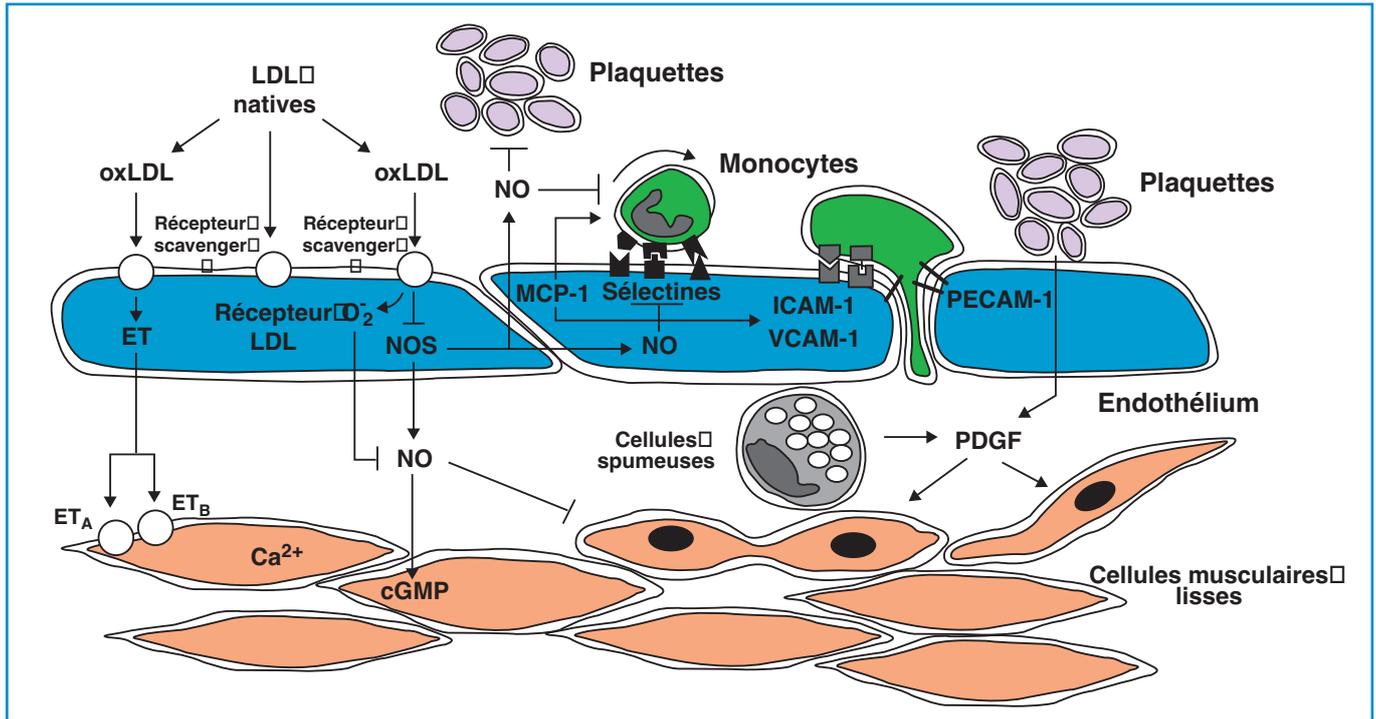


Fig. 1 : Dysfonction endothéliale dans l'athérosclérose.

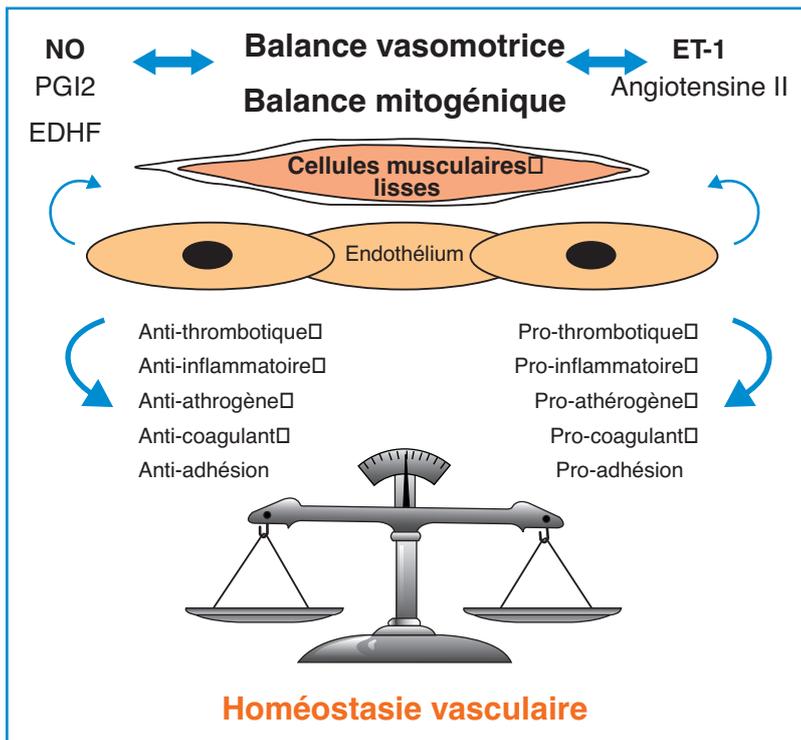


Fig. 2 : Actions physiologiques de l'endothélium et interaction avec les cellules musculaires lisses par le biais notamment des peptides vaso-actifs. Dans des conditions pathologiques, l'endothélium perd ses propriétés régulatrices et protectrices. (Abréviations : NO : monoxyde d'azote, PGI2 : prostacycline, EDHF : facteur hyperpolarisant dérivé de l'endothélium, ET-1 : endothéline).

>>> Le monoxyde d'azote est formé par action d'une enzyme, appelée *NO synthase*, exprimée de façon constitutive dans l'endothélium. La stimulation de récepteurs endothéliaux génère un flux calcique avec constitution d'un complexe calcium-calmoduline et activation de la NO synthase endothéliale (eNOS) (liée sous forme inactive à la cavéoline). Cette enzyme transforme le substrat L-arginine en NO et citrulline. Le NO diffuse localement et stimule les cellules musculaires lisses à proximité avec accroissement de l'activité guanylate-cyclase (augmentation de la production de GMPc). Le GMPc, second messager, provoque la recapture du calcium libre intracellulaire et la relaxation des cellules musculaires lisses (CML). De multiples stimuli, moléculaires comme l'acétylcholine, la bradykinine, l'adénosine diphosphate, la sérotonine, ou mécaniques (shear stress) favorisent ainsi la vasorelaxation artérielle NO-dépendante. En dehors de son activité sur la vasorelaxation, le NO possède des multiples autres propriétés, antiagrégantes, antioxydantes, inhibition de la prolifération des cellules musculaires lisses, régénération endothéliale en réponse à une agression [4-6].

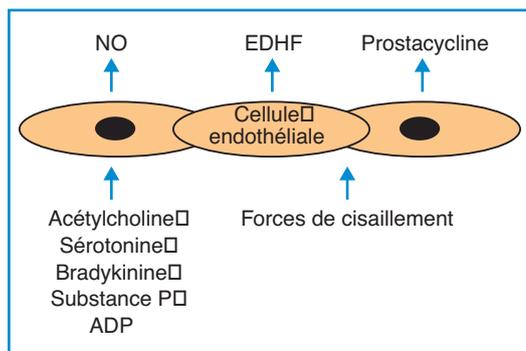


Fig. 3 : Modulation endothéliale de la vasomotricité coronaire. D'après Furchgott et al. *Nature*, 1980 ; 228 : 373-6.

Il faut souligner que les cellules endothéliales sécrètent d'autres facteurs vaso-actifs, moins bien étudiés.

>>> **Le facteur endothélial hyperpolarisant (EDHF)** n'est pas encore correctement identifié [7]. Son action vasodilatatrice est médiée par l'ouverture des canaux potassiques calcium-dépendants. Le rôle vasorelaxant de l'EDHF est en règle plus important au niveau des petites artérioles qu'au niveau des grosses artères.

>>> **La prostacycline (PGI₂)** est issue du métabolisme de l'acide arachidonique, qui est un constituant des phospholipides membranaires. L'acide arachidonique peut être métabolisé en prostaglandine H₂ (PGH₂) par deux enzymes : les cyclo-oxygénases (COX) 1 et 2, qui sont toutes deux inhibées par l'aspirine et les anti-inflammatoires non stéroïdiens. Classiquement, la COX-1 est exprimée de façon constitutive dans l'endothélium, les plaquettes et l'épithélium gastrique, tandis que la COX-2 est exprimée en réponse à des cytokines pro-inflammatoires. Il apparaît à présent évident que cette dichotomie est une simplification excessive de la réalité biologique, comme l'ont récemment montré les effets cardiovasculaires adverses des inhibiteurs de la COX-2. Au niveau des cellules musculaires lisses sous-jacentes, la PGI₂ active en cascade son récepteur, puis par l'intermédiaire d'une protéine G, l'adénylate cyclase, augmentant les taux intracellulaires d'AMPc et aboutissant à la vasorelaxation.

Le degré d'implication de chacun de ces médiateurs dans la régulation du tonus vasomoteur varie selon les espèces, selon le stade évolutif de la

maladie athéroscléreuse et selon le diamètre du vaisseau. Un déséquilibre dans la production des facteurs vasodilatateurs ou vasoconstricteurs conduit à une altération du potentiel vasodilatateur de l'endothélium, marqueur principal de ce qui est appelé par convention **dysfonction endothéliale**.

Ce déséquilibre peut survenir sous l'effet de facteurs environnementaux qui constituent, pour la plupart, les "facteurs de risque vasculaire". Parallèlement à cette altération fonctionnelle vasomotrice, l'endothélium acquiert lorsqu'il est activé des propriétés favorisant l'inflammation, la prolifération des cellules musculaires lisses et la thrombose. L'endothélium activé et dysfonctionnel favorise donc aussi bien l'initiation que la progression de l'athérome. L'endothélium vasculaire joue un rôle essentiel dans le contrôle de l'adhésion et de l'agrégation plaquettaire via la libération de NO et de PGI₂ selon un mode paracrine. Tous les effets du NO sur les plaquettes sanguines sont régulés par le GMPc. De plus, les plaquettes sont capables de synthétiser du NO selon un mode autocrine à partir d'une NOS constitutive locale lorsqu'elles sont activées par le collagène, l'acide arachidonique, l'ADP ou la thrombine. Par la diminution du calcium induite par la synthèse intraplaquettaire de NO et la formation de GMPc, l'agrégation de ces éléments est abaissée à son tour par rétrocontrôle négatif, complétant ainsi l'action anti-agrégante du NO d'origine endothéliale.

Lorsque l'endothélium est normal et intact, les facteurs libérés par l'agrégation plaquettaire (comme le thromboxane, la sérotonine, l'ADP...) et la thrombine (générée par l'activation locale de la coagulation sanguine) induisent la libération d'EDRF. Ainsi, toute activation inappropriée de l'agrégation plaquettaire et de la coagulation stimule massivement la production locale d'EDRF (NO et de PGI₂) qui, à son tour, provoque l'inhibition de l'agrégation, la vasodilatation de l'artère et l'élimination du micro-agrégat.

En revanche, à la suite d'un traumatisme, la destruction de l'endothélium supprime ce rétrocontrôle antiagrégant et vasodilatateur exercé par le NO et la PGI₂. L'agrégation plaquettaire et la coagulation se poursuivent ; la sérotonine et le thromboxane peuvent accéder au muscle lisse et le

contracter. Cette vasoconstriction active, qui constitue la phase vasculaire de l'hémostase, est ainsi mise en jeu rapidement. En cas de dysfonction de l'endothélium (provoquée notamment par le diabète, le tabagisme et l'athérosclérose), le processus thrombotique est favorisé par la diminution de la génération de NO [8-11].

Les marqueurs de l'activation endothéliale

L'activation de l'endothélium artériel induit une surexpression de molécules de surface dites molécules d'adhésion qui favorisent la liaison à la membrane cellulaire de cellules leucocytaires circulantes. Des taux plasmatiques élevés de ces molécules d'adhésion (I-CAM, V-CAM1), de marqueurs vaso-actifs (endothéline-1) ou de facteurs prothrombotiques (activateur tissulaire du plasminogène...) sont considérés comme des marqueurs d'activation endothéliale et ont été associés à un risque vasculaire plus élevé.

■ TECHNIQUES D'ÉVALUATION DE LA FONCTION VASOMOTRICE DE L'ENDOTHELIUM

La vasomotricité endothélium-dépendante peut être appréciée **quantitativement** par des méthodes fonctionnelles invasives ou non invasives. Les techniques les plus couramment utilisées évaluent la fonctionnalité endothéliale au niveau des artères de conductance (gros vaisseaux) plutôt que la fonction endothéliale de la microcirculation.

Dans l'absolu, une approche physiologique complète impliquerait la réalisation d'une exploration des gros troncs artériels et de la microcirculation. Les sites d'analyse peuvent être coronaires ou périphériques, brachiaux ou fémoraux [12, 13]. L'évaluation de la fonction endothéliale peut être réalisée par perfusion d'agents pharmacologiques, acétylcholine ou autres (bradykinine, adénosine, substance P) ou par des méthodes physiologiques (stimulation par le froid : cold pressure test ; stress mental ; polypnée avec Valsalva...) [14].

Des méthodes non invasives ont été développées au niveau des vaisseaux périphériques, permettant la

répétition des mesures dans le temps [15, 16]. La technique de référence utilise les ultrasons à haute résolution (écho-tracking), permettant d'enregistrer et de mesurer les variations de diamètre de l'artère humérale en réponse au flux (*Flow mediated dilation* ; FMD). L'hyperhémie réactionnelle consécutive à une occlusion artérielle transitoire stimule la production et la libération de NO par les cellules endothéliales avec pour conséquence une vasodilatation artérielle dans les cas d'un fonctionnement normal de l'endothélium. Cette technique permet également d'évaluer la compli-ance artérielle ; couplées au Doppler, des mesures de débits peuvent aussi être réalisées. Elle est utilisée comme un outil de prédiction d'événements cardiovasculaires et permet d'intégrer la dysfonction endothéliale comme un marqueur du risque au même titre que la mesure de l'épaisseur intima-média. Il faut néanmoins souligner le degré de corrélation moyen ($r=0,40-0,50$) entre l'évaluation d'une dysfonction endothéliale périphérique et coronaire [17].

Lors des études de la vasomotricité, la vasorelaxation, indépendante de l'endothélium, doit être systématiquement évaluée par administration de dérivés nitrés ou de produits équivalents, permettant d'objectiver l'activité vasorelaxante des cellules musculaires lisses en réponse à un agoniste direct.

Ces différentes méthodes d'exploration fonctionnelle vasculaire sont aujourd'hui utilisées dans le cadre de protocoles de recherche, mais pourraient être intégrées précocement pour le diagnostic et la prise en charge thérapeutique de la dysfonction endothéliale en pratique clinique plus courante [18, 19].

■ FACTEURS DE RISQUE DE L'ATHEROSCLEROSE ET DYSFONCTION ENDOTHELIALE

La dysfonction endothéliale est un processus systémique dont l'évaluation permet d'apprécier le retentissement des facteurs de risque de l'athérosclérose. Cette évaluation est particulièrement intéressante chez les sujets les plus jeunes pour lesquels les échelles de prédictions d'événements (type Framingham, Procarn...) sont défaillantes.

L'influence des différents facteurs de risque sur l'endothélium a été bien étudiée. Dans des travaux publiés au début des années 1990, Vita et Zeiher [20, 21] montrent une relation étroite entre le degré de la dysfonction vasomotrice de l'endothélium, évaluée au niveau coronaire, et les différents facteurs de risque, cholestérol, hypertension, diabète, tabac, âge. Le degré de sévérité de la dysfonction est corrélé au nombre de facteurs de risque.

Des travaux déjà anciens ont montré qu'il existait une relation inverse dès le plus jeune âge entre la réponse vasomotrice induite par l'hyperhémie (mesurée au niveau brachial) et le taux de cholestérol plasmatique [22]. Les traitements par statine ou par plasmaphérèse (dans les formes d'hypercholestérolémie homozygote familiale) améliorent sensiblement la vasoréactivité.

L'hyperinsulinisme, l'insulinorésistance et la durée du diabète sont corrélés au développement de la dysfonction endothéliale [23]. De nombreux travaux ont montré l'effet du tabagisme sur l'altération de la fonction vasomotrice de l'endothélium. Cette relation est dépendante de la dose et implique probablement l'état inflammatoire induit par le tabagisme, l'augmentation du stress oxydant et des modifications des fonctions plaquettaires [24]. La fonction endothéliale s'altère avec l'âge (avec accélération chez les femmes après la ménopause). Le niveau d'altération est comparable entre les deux sexes au-delà de 65 ans [25, 26].

L'élévation modérée de l'inflammation systémique peut induire par ailleurs une diminution de la production de NO. Les processus inflammatoires aigus ou chroniques sont ainsi étroitement associés à une dégradation de la vasomotricité endothéliale, participant à la progression de l'athérosclérose et aux accidents aigus, symptomatiques ou non [27, 28]. La relation entre l'inflammation et les modifications structurales du vaisseau a pu être établie dès le plus jeune âge [29]. L'impact de l'inflammation systémique aiguë (au cours et au décours d'états septiques) sur l'activité endothéliale permet de suggérer un lien entre processus infectieux et athérosclérose [30-32]. L'action d'agents pharmacologiques sur le niveau inflammatoire, évalué par les taux de CRP ou de certaines

cytokines pro-inflammatoires, contribue à améliorer la fonction de l'endothélium.

L'obésité s'accompagne dès l'enfance d'une élévation des taux de CRP, d'une libération des cytokines pro-inflammatoires (en particulier IL-6 et TNF α) et d'un accroissement de la rigidité artérielle, peut-être secondaire à l'hyperleptinémie [33]. Il existe de fait un lien étroit entre surcharge pondérale, inflammation, susceptibilité au diabète de type 2 et altération fonctionnelle endothéliale.

Des travaux récents ont par ailleurs démontré que la dysfonction endothéliale et l'athérosclérose précoce pouvaient être associées à un terrain familial, en l'absence de facteurs de risque authentifiés. Le groupe de Yoshimura [34] a mis en évidence le rôle de certaines mutations ponctuelles du gène de la NO synthase endothéliale dans l'altération de la fonction endothéliale. Certaines de ces mutations sont associées à une augmentation de l'incidence de l'infarctus du myocarde et de l'angor spastique [35, 36]. Cela a pu être démontré en particulier chez le sujet fumeur. Des polymorphismes du système rénine angiotensine-bradykinine ou du gène de la para-oxonase [35] ont également été impliqués.

Les facteurs géniques peuvent expliquer pour une part les différences épidémiologiques géographiques observées dans l'incidence de l'athérosclérose, de la dysfonction endothéliale et du spasme coronaire [37].

Il est possible de considérer aujourd'hui que l'ensemble des facteurs de risque cardiovasculaire agissent à des degrés divers **dès le plus jeune âge** sur les fonctions de l'endothélium, et en particulier sur les processus régulateurs de la vasomotricité et la voie du NO (*fig. 4*).

■ COMMENT PROTÉGER OU AMÉLIORER LA FONCTION ENDOTHELIALE ?

La diminution de la production et de la libération du monoxyde d'azote est au centre du processus de dysfonction vasomotrice de l'endothélium et par conséquent des phénomènes qui conduisent à

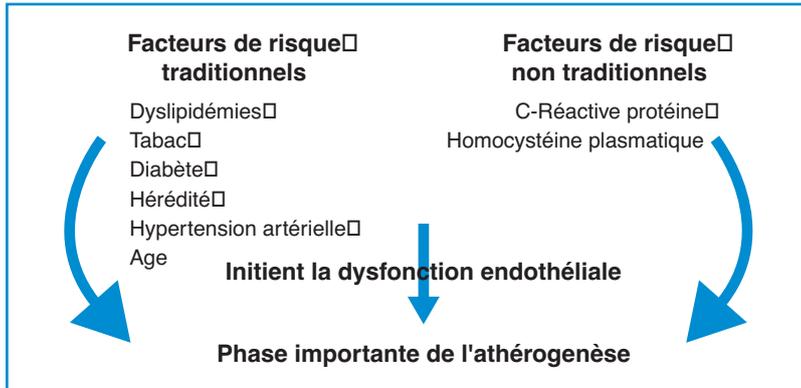


Fig. 4 : Les facteurs de risque perturbent la fonction vasomotrice de l'endothélium mesurée au niveau des artères épicaudiques de conductance ou de résistance.

l'initiation, à la progression, puis à la complication thrombotique de la maladie athéroscléreuse [8, 10]. De très nombreuses études ont évalué les moyens pharmacologiques permettant d'améliorer la dysfonction endothéliale constituée. Les statines, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et l'aspirine ont démontré une efficacité chez des patients "sains" chez lesquels une dysfonction endothéliale avait été authentifiée et chez des patients ayant déjà présenté des événements vasculaires, coronaires ou autres [38-40].

Les publications rapportant l'effet des différentes statines sur la dysfonction endothéliale sont très nombreuses. Les inhibiteurs de l'HMG CoA reductase permettent d'améliorer, voire de corriger une dysfonction endothéliale installée. Les points d'impact sont multiples. La réduction du taux du LDL plasmatique et la diminution de la production des dérivés d'oxydation sont des points d'impact fondamentaux, mais ne représentent pas la seule cible d'intérêt. Beckman [41] a montré que l'atorvastatine pouvait améliorer la dysfonction endothéliale chez des patients sains fumeurs, indépendamment du niveau du LDL-cholestérol [41]. Cette amélioration de la dysfonction s'accompagne d'un effet positif sur les niveaux de CRP et autres marqueurs plasmatiques de stress oxydant et d'inflammation. L'impact des statines sur le couple inflammation-dysfonction peut expliquer les résultats favorables des études de prévention primaire ou secondaire (CARE, AFCAPS/TexCAPS, HPS) dans certains sous-groupes n'ayant pas des taux particulièrement élevés de LDL-cholestérol.

Plus intéressant encore, Imanishi [42] montre le lien entre LDL oxydés et sénescence accélérée des cellules progénitrices endothéliales pouvant conduire à une dysfonction endothéliale. Plusieurs travaux ont retrouvé une action des statines sur le vieillissement, la régénération et la mobilisation des progéniteurs endothéliaux [43-45]. Drexler [46] a testé l'impact d'un traitement par atorvastatine sur la mobilisation des progéniteurs endothéliaux dans un modèle de souris eNOSyntase/- ayant subi un infarctus du myocarde expérimental. Il retrouve une amélioration de la biodisponibilité du monoxyde d'azote, de la mobilisation des progéniteurs endothéliaux, avec en corollaire une diminution de la dysfonction ventriculaire gauche et de la mortalité dans le groupe d'animaux traités.

L'association d'une statine à un traitement anti-hypertenseur est synergique, avec potentialisation des effets sur la fonction endothéliale et la compliance artérielle. Cela a déjà été montré dans plusieurs études cliniques ou précliniques associant des statines à différents antihypertenseurs [47], dont les anticalciques. Le dernier essai en date, CADUET, a testé l'efficacité de l'association atorvastatine-amlodipine [48]. L'effet bénéfique observé peut s'expliquer par une amélioration de la compliance artérielle [49].

Les modifications alimentaires ou du mode de vie incluant l'activité physique [50] ont également un rôle bénéfique sur la vasomotricité artérielle et l'endothélium. Il faut souligner toutefois qu'en dépit de l'impact théorique du stress oxydant dans le processus d'altération fonctionnelle endothéliale, aucune étude d'intervention n'a encore pu démontrer un bénéfice des stratégies antioxydantes dans la prévention de l'athérosclérose ou dans la réversion de la dysfonction endothéliale.

■ IMPACT D'UNE DYSFONCTION ENDOTHELIALE SUR LE PRONOSTIC

Le risque de survenue d'un événement coronaire et la progression de l'athérosclérose sont corrélés à la dysfonction endothéliale authentifiée [51-53]. L'évaluation du risque vasculaire à 10 ans par les échelles conventionnelles de calcul de scores n'a

que peu de valeur chez les sujets jeunes, âgés de moins de 40 ans. L'augmentation considérable de la prévalence de l'obésité, du diabète de type 2 oblige à développer de nouveaux outils de prédiction. De surcroît, les échelles de scores n'intègrent pas les facteurs génétiques ou ethniques qui peuvent influencer le niveau du risque vasculaire. L'évaluation de la fonction endothéliale par des méthodes non invasives peut aider à stratifier le risque vasculaire dès l'enfance et à cibler les stratégies d'intervention sur des sujets à haut risque. Elle constitue un outil et nous offre un critère intermédiaire d'appréciation du risque et du suivi.

■ CONCLUSION

L'endothélium joue un rôle central dans la régulation de l'homéostasie artérielle et consti-

tue un des meilleurs intégrateurs du risque vasculaire. Les facteurs de risque cardiovasculaires classiques ou nouvellement décrits modifient ses propriétés fonctionnelles et contribuent pratiquement tous à diminuer la production endothéliale du NO. Cette modification fonctionnelle peut être évaluée par des techniques invasives ou non invasives au niveau coronaire ou périphérique.

L'étude de la dysfonction vasomotrice endothéliale pourrait renseigner sur le pronostic des patients, notamment les plus jeunes, et améliorer leur suivi en distinguant des groupes à haut risque. La correction de la dysfonction endothéliale constitue une cible majeure pour les traitements pharmacologiques dans un objectif de prévention des événements cardiovasculaires. ■

Cet article comporte une abondante bibliographie disponible sur simple demande à la Rédaction ou sur le site Internet de Réalités Cardiologiques : www.performances-medicales.com