

# Chapitre 2 Athérosclérose

## 2.1 Physiopathologie

L'athérosclérose est une maladie inflammatoire vasculaire chronique qui se développe principalement dans les endroits où le flot sanguin est le plus turbulent par exemple, les points de courbure de l'aorte et des artères coronariens et cérébrales.<sup>73, 74</sup> L'infiltration et la rétention des lipoprotéines contenant l'apo B à l'intérieur de la paroi artérielle constituent des éléments fondamentaux dans la pathogénèse de l'athérosclérose.<sup>73</sup> Ces événements se produisent en fonction de la grosseur des lipoprotéines, de leur concentration sanguine et de leur affinité avec les ligands de la paroi vasculaire.<sup>73</sup>

La turbulence du flot sanguin active l'endothélium et augmente sa perméabilité face aux lipoprotéines en circulation. À l'exception des chylomicrons, toutes les lipoprotéines contenant une apo B (résidus de chylomicrons, VLDL, IDL, LDL et Lp(a)) ont un diamètre suffisamment petit pour pénétrer l'espace sous-endothélial.<sup>41</sup> Étant les plus nombreuses, les LDL sont les plus susceptibles de traverser l'endothélium.

Une fois infiltrées dans l'endothélium, les lipoprotéines y sont faites prisonnières si leur apo B se lie aux protéoglycans sécrétés par les cellules endothéliales.<sup>75</sup> Le diamètre important des résidus de chylomicrons leur confère une rétention endothéliale supérieure comparativement aux lipoprotéines plus petites.<sup>76, 77</sup> Il a été observé que le ratio apo B-100/apo B-48 dans la plaque de la paroi vasculaire était plus faible qu'en circulation (ratio de 3/1 à 5/1 dans la plaque vs  $\geq 9/1$  en circulation).<sup>76, 77</sup> Cette différence suggère que malgré leur faible nombre, les lipoprotéines contenant l'apo B-48 ont un potentiel athérogène important.<sup>78</sup>

Une fois que les lipoprotéines sont prisonnières de l'endothélium, elles sont oxydées par les dérivés réactifs de l'oxygène sécrétés par les cellules environnantes, ce qui initie une réponse inflammatoire et la migration de macrophages en circulation vers la lésion. Les macrophages phagocytent les lipoprotéines et se gorgent de cholestérol.<sup>75</sup> Jusqu'à un certain point, les macrophages ont la capacité d'estérifier le cholestérol des lipoprotéines. Comme l'accumulation de cholestérol libre dans une cellule est toxique, l'engorgement en cholestérol des macrophages conduit à leur apoptose à l'intérieur de l'intima et au développement de cellules spumeuses. L'apoptose des macrophages relâche aussi des cytokines ce qui stimule davantage l'arrivée de macrophages et l'accumulation de cellules spumeuses au site de la strie lipidique.<sup>75</sup> À ce stade, le contenu absolu supérieur en cholestérol d'une LRT apo B-48 est potentiellement plus dommageable que celui d'un LDL.<sup>41</sup> Les TGs transportés par les lipoprotéines induisent aussi des effets délétères aux vaisseaux sanguins. Les lipides libérés lors de leur hydrolyse peuvent être proinflammatoires<sup>79</sup> et cytotoxiques pour les

macrophages<sup>80</sup> en plus de pouvoir stimuler l'expression de molécules d'adhésion<sup>81-83</sup> et le processus de la coagulation.<sup>84-86</sup>

Avec le temps, des cellules musculaires lisses et du calcium s'accumulent au site de la lésion, formant un cap fibreux couvrant la strie lipidique, lui procurant une certaine rigidité.<sup>75</sup> La plaque athéromateuse demeure toutefois une structure fragile. Si elle se brise, l'exposition du noyau lipidique de la plaque à la circulation sanguine crée un thrombus qui peut obstruer la circulation sanguine. La présence d'une plaque athéromateuse fragilise aussi l'artère où elle est présente ce qui peut mener à une rupture du vaisseau et entraîner un anévrisme. Enfin, le caillot formé lors du bris de la plaque peut aussi se détacher et causer une embolie lors de son passage dans une artère de faible diamètre.<sup>31</sup>

## **2.2 Lipoprotéines, lipides et risque de maladies cardiovasculaires**

L'accumulation de cholestérol dans la paroi endothéliale est un élément central dans le développement de l'athérosclérose.<sup>2, 87</sup> Comme la majorité du cholestérol en circulation est transportée par les LDL, les concentrations de C-LDL sont traditionnellement utilisées pour prédire le risque de MCV. La validité de cette fraction lipidique à prédire les événements cardiovasculaires a été confirmée à de nombreuses reprises avec des études contrôlées randomisées sur l'effet de médicaments hypocholestérolémiants.<sup>37, 88-92</sup> Cependant, il a été démontré que la concentration d'apo B (nombre total de lipoprotéines contenant l'apo B en circulation) ou la mesure du cholestérol non HDL-C (cholestérol présent dans toutes les lipoprotéines contenant l'apo B) constituent de meilleurs prédicteurs de risque du MCV que le C-LDL.<sup>93</sup> Cette discordance souligne le rôle des autres lipoprotéines contenant l'apo B dans la pathophysiologie de l'athérosclérose.

Déjà en 1979, Donald B. Zilversmit posait l'hypothèse que les LRT sécrétées en état postprandial contribuent au développement de l'athérosclérose.<sup>94</sup> Aujourd'hui, cette hypothèse est appuyée par de nombreuses études épidémiologiques ayant observé une association entre les concentrations de TG, à jeun ou postprandiaux, entre 2 et 10 mmol/L, et le risque de MCV.<sup>95-100</sup> De plus, le lien de causalité entre les TG et les MCV est supporté par des études de randomisation mendélienne.<sup>101-104</sup> Enfin, les concentrations de cholestérol des LRT sont associées au risque de MCV dans des études épidémiologiques et dans des études de randomisation mendélienne.<sup>103-106</sup>

Une certaine controverse persiste sur l'association entre les concentrations de TG à jeun et le risque de MCV depuis la publication d'une méta-analyse basée sur 68 études prospectives incluant 302 480 individus. Dans cette étude, le risque de maladie coronarienne augmentait de 27% pour une augmentation de la concentration de TG correspondant à l'écart-type.<sup>107</sup> Par contre, cette association était atténuée avec l'ajustement pour les concentrations de C-HDL.<sup>107</sup> Il a donc été suggéré que le lien entre les concentrations de TG et le risque de MCV était un reflet des concentrations faibles de

C-HDL associées au phénotype d'hypertriglycéridémie. Les résultats des études sur les inhibiteurs de la CETP, où une augmentation importante du C-HDL ne diminue pas le risque de MCV, réfutent toutefois cette hypothèse. Toujours dans la méta-analyse de 68 études, l'ajustement pour le C-non-HDL (cholestérol présent dans toutes les lipoprotéines contenant l'apo B) éliminait l'association entre les concentrations de TG et le risque cardiovasculaire.<sup>107</sup> Cette observation suggère que la contribution des TG au développement des MCV est mineure comparativement au cholestérol. Des études contrôlées randomisées de grandes envergures sont actuellement en cours afin d'évaluer l'effet cardioprotecteur de la diminution des concentrations de LRT (études PROMINENT, STRENGTH et REDUCE-IT). Ces études devraient permettre de mieux comprendre le rôle respectif du cholestérol, des TG et des LRT dans le développement de l'athérosclérose.

La Lp(a) est aussi impliquée dans le développement des MCV. Des études de randomisation mendélienne ont récemment confirmé le lien de causalité entre les concentrations de Lp(a) et le risque de MCV, et ce, indépendamment des concentrations de C-LDL.<sup>65, 108-111</sup>

Les concentrations de C-HDL sont inversement associées au risque de MCV.<sup>112, 113</sup> Cependant, tel que mentionné plus haut, la causalité de cette relation est maintenant remise en doute. Une étude de randomisation mendélienne n'a pas observé de causalité entre les variants génétiques augmentant les concentrations de C-HDL et le risque de MCV.<sup>114</sup> De plus, l'ensemble des études réalisées ce jour avec les médicaments inhibiteurs de la CETP n'ont pas observé de bénéfices cardiovasculaires suite à d'importantes augmentations dans les concentrations de C-HDL.<sup>115</sup> L'hypothèse actuellement envisagée par rapport au rôle des HDL dans la prévention des MCV cible la capacité de ces lipoprotéines à stimuler l'efflux de cholestérol.<sup>116</sup> Plus cette dernière est élevée, plus les HDL seraient cardioprotectrices.

[MCours.com](https://www.MCours.com)