

DE L'ATHÉROSCLÉROSE À L'ATHÉROTHROMBOSE

D'UNE PATHOLOGIE CHRONIQUE SILENCIEUSE À UN ACCIDENT AIGU CRITIQUE

SCHEEN AJ (1)

RÉSUMÉ : Les maladies cardiovasculaires représentent toujours, avec le cancer, la principale cause de morbidité et de mortalité. L'athérosclérose est un processus silencieux progressif, pouvant débuter tôt dans la vie et s'aggravant avec l'avancée en âge. Certainement influencée par le terrain génétique, elle est également accélérée par le cumul de facteurs de risque dits modifiables comme le tabagisme, la dyslipidémie, l'hypertension artérielle et le diabète sucré. Cette athérosclérose asymptomatique conduit à un accident aigu, le plus souvent suite à la survenue d'une rupture de plaque et d'une thrombose secondaire. Si le thrombus est occlusif, en fonction du territoire artériel où il survient, la complication aiguë comprend, le plus souvent, un accident coronaire aigu ou un accident vasculaire cérébral ischémique. Les événements cardiovasculaires majeurs représentent le critère d'évaluation primaire dans la plupart des essais cliniques. Certaines populations, comme les patients diabétiques de type 2, sont particulièrement exposées à ces complications liées à une athérombose sur un terrain d'athérosclérose silencieuse accélérée. Dans de nombreux cas, une intervention en urgence est indispensable pour éviter des décès prématurés ou des séquelles irréversibles.

MOTS-CLÉS : Accident vasculaire cérébral – Athérosclérose – Diabète de type 2 – Événement cardiovasculaire majeur – Infarctus du myocarde – Thrombose

FROM ATHEROSCLEROSIS TO ATHEROTHROMBOSIS : FROM A SILENT CHRONIC PATHOLOGY TO AN ACUTE CRITICAL EVENT

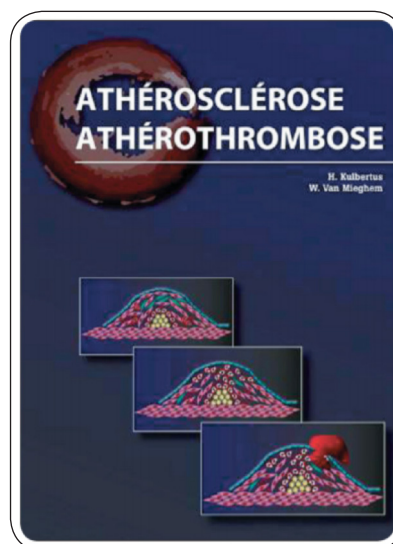
SUMMARY : Cardiovascular disease still represents, together with cancer, a major cause of morbidity and mortality. Atherosclerosis is a silent progressive process, which can start in early life and usually progresses with advancing age. Besides genetic predisposition, atherosclerosis is accelerated by the presence of several modifiable risk factors such as smoking, dyslipidaemia, arterial hypertension and diabetes mellitus. Asymptomatic atherosclerosis may lead to an acute event, mostly due to plaque rupture and secondary thrombosis. If the thrombus is occlusive, according to the artery where it occurs, the acute complication involves most often an acute coronary event or an ischaemic stroke. Major cardiovascular events (MACEs) represent the primary outcome in a majority of clinical trials. Some populations, as patients with type 2 diabetes, are especially prone to these complications due to atherothrombosis linked to subclinical accelerated atherosclerosis. In most cases, an emergency intervention is mandatory to avoid premature death or irreversible sequelae.

KEYWORDS : Atherosclerosis – MACE – Myocardial infarction – Stroke – Type 2 diabetes – Thrombosis

INTRODUCTION

Les urgences cardiaques et vasculaires peuvent survenir dans deux grandes situations : soit l'événement apparaît chez un patient qui a une maladie cardiovasculaire (CV) connue, soit il s'agit d'un premier événement chez un patient apparemment indemne de toute pathologie CV sous-jacente. C'est évidemment la seconde situation qui est la plus intrigante puisque l'accident aigu est vécu comme «un coup de tonnerre dans un ciel bleu». La survenue d'un événement CV majeur (MACE des auteurs anglo-saxons) est l'aboutissement d'une longue histoire restée longtemps silencieuse. En effet, l'athérosclérose est un processus pathologique qui reste longtemps asymptomatique et ce n'est que la survenue d'une thrombose qui se traduit par un accident aigu appelant une intervention d'urgence. Il est donc important d'appréhender le couple «athérosclérose-athérombose»

Figure 1. Couverture du livre «Athérosclérose Athérombose» publié en 2006 par H. Kulbertus et W. Van Mieghem (1).



pour bien comprendre les urgences cardiaques et vasculaires (1) (Figure 1).

Le but de cet article est de rappeler quelques notions fondamentales concernant, d'abord, l'athérosclérose, puis l'athérombose. Ensuite, nous détaillerons quelque peu la prise en compte des MACEs dans les grands essais d'intervention CV. Enfin, nous termine-

(1) Professeur ordinaire honoraire, Université de Liège, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques et Unité de Pharmacologie clinique, CHU Sart Tilman, Liège, Belgique.

rons en prenant, comme exemple, les patients avec un diabète de type 2 (DT2). En effet, cette population est à très haut risque de présenter un accident CV aigu nécessitant une prise en charge pour réduire non seulement la mortalité, mais aussi d'éventuelles séquelles susceptibles d'entraîner des incapacités définitives entravant la qualité de la vie. Dans tous les cas de figure d'accidents ischémiques aigus, l'urgence de l'intervention est capitale car tout retard dans la mise en route d'une revascularisation entraînera une nécrose tissulaire irréversible. D'où le slogan : «time is heart muscle, time is brain».

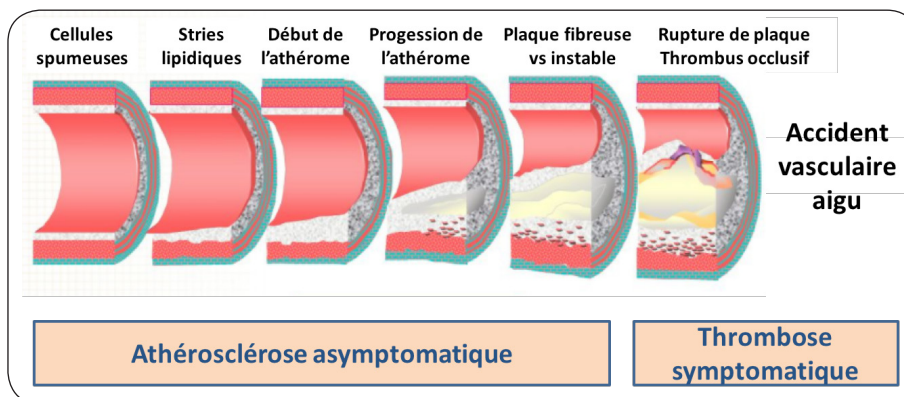
ATHÉROSCLÉROSE

L'athérosclérose est un processus pathologique complexe résultant de l'interaction entre un profil génétique de prédisposition et des facteurs de risque environnementaux liés au style de vie, comme déjà décrit en détail dans un article de la Revue (2). Selon les sujets considérés et en fonction de l'importance du terrain de prédisposition génétique et de l'exposition aux facteurs environnementaux, ce processus peut démarrer tôt dans la vie. D'une façon générale, il s'accélère avec l'avancée en âge et ce, d'autant plus que la personne est exposée à des facteurs de risque environnementaux délétères. Parmi les facteurs de risque dits modifiables les plus importants, il est habituel de décliner le tabagisme, la dyslipidémie, l'hypertension artérielle, le diabète sucré. Tous ces facteurs de risque doivent être maîtrisés, le mieux possible, si l'on veut améliorer le pronostic des patients, comme cela a été détaillé dans les recommandations européennes 2016 pour la prévention des maladies CV (3).

L'athérosclérose débute tôt dans la vie avec, d'abord, la présence de cellules spumeuses (macrophages enrichis en cholestérol) puis de stries lipidiques sous-endothéliales. Par la suite, l'athérome se développe très progressivement, avec enrichissement en lipides, en cellules musculaires lisses, en collagène, en protéoglycans et en calcium (Figure 2). Au cours de la dernière décennie, la composante inflammatoire des plaques d'athérosclérose a été de mieux en mieux documentée. En témoigne l'infiltration de macrophages et de lymphocytes T. Ces cellules peuvent produire différentes cytokines pro-inflammatoires et des enzymes de type métalloprotéinase qui vont contribuer à rendre la plaque plus instable et, donc, plus dangereuse (4). Une composante de stress oxydant a également été mise en évidence dont la contribution exacte reste, cependant, à préciser (5).

Toutes les plaques athéromateuses n'ont pas la même propension à provoquer des accidents aigus CV (6). En effet, il est habituel de distinguer schématiquement deux grands types de plaques : d'un côté, les plaques riches en collagène et en fibres musculaires lisses, avec une épaisse coque fibreuse, éventuellement calcifiées, relativement pauvres en lipides; de l'autre, les plaques riches en lipides, pas nécessairement très volumineuses, mais caractérisées par une grande instabilité amenant facilement à des érosions superficielles de la monocouche endothéliale, voire des ruptures de plaque, avec survenue rapide d'un thrombus occlusif. Suite à leur composition, les plaques avec une grosse coque fibreuse sont, en général, stables de telle sorte que le risque de rupture est faible. Ces plaques vont grandir progressivement jusqu'à entraîner une sténose hémodynamiquement significative. Lorsque celle-ci sera suffisamment sévère, le patient deviendra symptomatique. Lorsque l'athérome concerne le territoire coro-

Figure 2. Histoire naturelle de l'athérosclérose, longtemps silencieuse, conduisant à une thrombose occlusive et à un accident aigu. La plaque athéromateuse est d'autant plus instable qu'elle est riche en lipides.



narien, les plaintes consisteront en un angor d'effort, sans nécessairement évoluer vers un syndrome coronarien aigu; lorsque l'athérome concerne l'artère fémorale ou poplitée, les symptômes seront, typiquement, une claudication intermittente. Dans les deux cas, la symptomatologie douloureuse apparaîtra pour des efforts d'intensité d'autant plus faible que la sévérité de la sténose sera importante.

A l'inverse, les plaques riches en lipides, potentiellement instables, n'entraînent pas nécessairement de symptômes d'alerte de type angor d'effort, compte tenu de leur volume qui n'est pas suffisamment important pour entraîner un rétrécissement sévère de la lumière et, donc, une réduction critique du flux sanguin artériel. Par contre, elles sont susceptibles d'augmenter brutalement de volume suite à une hémorragie interne ou encore de s'éroder, voire de se rompre, *a fortiori* si elles sont exposées anatomiquement à des forces de cisaillement («shear stress») (6, 7). Il en résulte une activation immédiate de la cascade thrombotique aboutissant à un thrombus occlusif et donc à un accident ischémique aigu (Figure 2). Cependant, la rupture de plaque ne s'accompagne pas toujours d'un thrombus occlusif de la lumière artérielle, mais peut être associée à des microthrombi intra-muraux. Ceux-ci, dans un premier temps, restent asymptomatiques, mais ils contribuent à désorganiser et modifier la structure de la plaque, notamment avec la survenue de zones nécrotiques, rendant l'athérome plus vulnérable (4). Au vu de cette physiopathologie très contrastée, il apparaît donc qu'un objectif majeur en clinique est de pouvoir caractériser l'instabilité des plaques et donc leur propension à entraîner un accident ischémique aigu (8). Diverses techniques d'imagerie médicale, plus ou moins sophistiquées, ont été développées et paraissent prometteuses (8). L'étape suivante sera de proposer une approche thérapeutique spécifique vis-à-vis de ces plaques, de volume limité et donc sans répercussion hémodynamique, mais instables et donc potentiellement très dangereuses (7).

Cependant, la distinction entre plaques stables et instables est, sans doute, trop schématique et le fruit d'une simplification excessive. Des segmentations plus complexes ont été récemment proposées, à nouveau basées, pour une bonne part, sur la présence ou non d'une composante inflammatoire. Elles pourraient amener, dans un avenir plus ou moins proche, à des stratégies thérapeutiques mieux ciblées, conduisant à une médecine dite de précision susceptible d'éviter des événements ischémiques aigus, souvent dramatiques (4).

ATHÉROTHROMBOSE

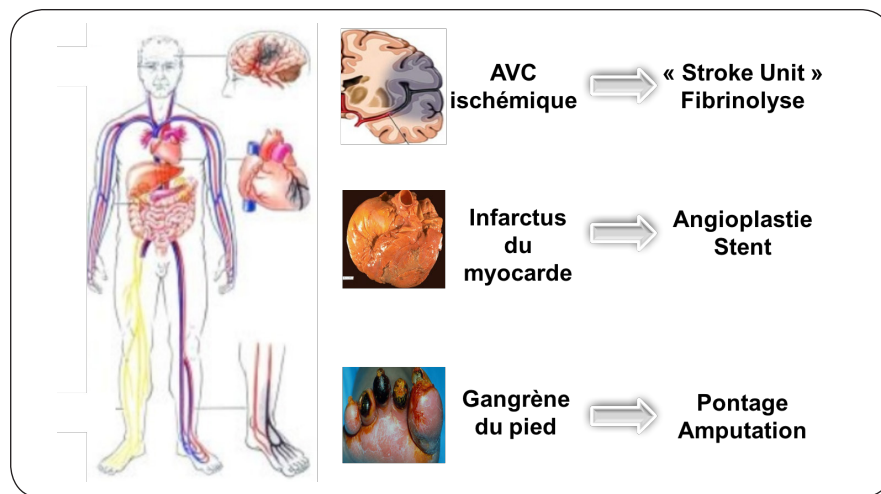
Ainsi, dans bon nombre de cas, l'athérosclérose ne deviendra symptomatique que lorsqu'elle se complique d'une thrombose occlusive. La thrombose est, également, un phénomène complexe résultant de l'interaction entre certaines structures vasculaires (comme le collagène, mis à nu en cas d'érosion endothéliale ou de rupture de plaque), les plaquettes et des facteurs de coagulation. Les avancées récentes et à venir dans ce domaine ont été résumées dans un document de consensus récent (9). Schématiquement, il existe une balance naturelle entre des facteurs prothrombotiques (dont le fibrinogène) et des facteurs antithrombotiques (dont le mieux connu est l'inhibiteur de l'activateur du fibrinogène ou PAI-1). En cas de déséquilibre entre ces facteurs, une thrombose peut survenir conduisant à l'accident ischémique aigu (10). Chez les patients à haut risque, une prévention anti-thrombotique doit être proposée, avec des antiagrégants plaquettaires, le plus souvent, et, parfois, des anticoagulants (11). De nombreuses études contrôlées ont démontré que ces médicaments réduisent l'incidence des accidents aigus chez les patients avec athérosclérose plus ou moins prononcée, à risque d'évoluer vers l'athérothrombose (1).

ÉVÉNEMENTS CARDIOVASCULAIRES MAJEURS

Les événements cardiovasculaires majeurs (MACEs) représentent le critère d'évaluation composite le plus souvent utilisé dans les grands essais cliniques prospectifs de prévention CV. Force est de reconnaître que, pendant longtemps, il n'y avait pas consensus à propos du critère à utiliser. Il en ressort que de nombreux critères CV composites ont été utilisés dans de grandes études d'intervention, de telle sorte que les comparaisons des résultats obtenus sont rendues délicates, voire hasardeuses (12).

Depuis quelques années, le critère primaire qui semble faire l'unanimité, car plébiscité par la «Food and Drug Administration» américaine, est ce que les auteurs anglo-saxons appellent le «MACE – 3 points», à savoir une combinaison de la mortalité CV, de l'infarctus du myocarde non mortel et d'un AVC ischémique non mortel. Les critères secondaires d'évaluation concernent chaque composant du critère primaire. Parfois, un «MACE – 4 points» est également proposé. Le plus souvent, il ajoute au

Figure 3. Complications cardiovasculaires fréquemment associées au diabète de type 2 imposant des interventions thérapeutiques urgentes pour assurer une revascularisation aussi rapidement que possible.



«MACE – 3 points» l'hospitalisation en urgence pour un angor instable. Moins souvent, il prend en compte, en plus du «MACE – 3 points», l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque. Ces deux ajouts sont plus critiquables dans le sens où ils peuvent être fortement influencés par le praticien qui doit prendre la décision d'hospitaliser ou non. C'est la raison pour laquelle la FDA a privilégié, comme critère de jugement primaire, l'utilisation du «MACE – 3 points», moins sujet à controverse. Au total, tous ces événements doivent être considérés comme des situations critiques qui nécessitent une prise en charge urgente.

Les études distinguent souvent les patients en prévention primaire (à risque mais sans avoir déjà présenté un événement CV) et les patients en prévention secondaire (ayant déjà présenté un événement CV). Si l'on s'en tient à la physiopathologie décrite en début d'article, dans laquelle il apparaît que le processus athérosclérose-athérombose est un continuum (Figure 2), on peut considérer qu'il s'agit là surtout d'une distinction sémantique dont l'impact clinique réel mérite d'être mieux évalué, notamment en ce qui concerne l'impact éventuel sur les prises de décision thérapeutique.

LE DIABÈTE DE TYPE 2 COMME MALADIE EXEMPLATIVE

Le patient diabétique de type 2 (DT2) cumule plusieurs facteurs de risque conduisant à une athérosclérose accélérée et à un risque accru de thrombose (13, 14). En effet, la majorité des

patients DT2 ont, outre une hyperglycémie chronique plus ou moins élevée et prolongée, une obésité abdominale, une hypertension artérielle, une dyslipidémie, une inflammation silencieuse, un stress oxydant et un état pro-thrombogène. Dans ces conditions, il n'est pas surprenant qu'au moins deux tiers des patients DT2 vont décéder d'une maladie CV, environ 50 % d'un infarctus du myocarde et près de 25 % d'un AVC (Figure 3) (15). Des interventions urgentes d'angioplastie coronaire et de prise en charge dans une «stroke unit», selon les cas, sont indispensables. Plus l'intervention de revascularisation est précoce, plus le résultat clinique est optimal en cas de succès de la procédure. D'autres complications vasculaires sont également observées chez les patients DT2, en particulier une artériopathie périphérique, parfois sévère, qui peut conduire à une ischémie aiguë d'un membre inférieur. Celle-ci, en l'absence de revascularisation urgente, peut conduire à une gangrène imposant une amputation (Figure 3). Au vu de ce risque CV majeur chez le patient DT2, il n'est donc pas étonnant que de plus en plus d'essais cliniques contrôlés à visée CV aient été publiés au cours des dernières années dans cette population, avec également de nombreux autres toujours en cours (16). Dans les données de vraie vie, grâce à une meilleure prise en charge globale, on a assisté, au cours des 20 dernières années, à une diminution remarquable de l'incidence des MACEs dans la population DT2. Cependant, ce risque reste significativement plus élevé que dans une population non diabétique, en général multiplié par un facteur 2 (chez les hommes) à 4 (chez les femmes) (15).

CONCLUSION

Les accidents CV aigus sont, le plus souvent, la conséquence d'une thrombose occlusive, suite à une érosion endothéliale ou rupture de plaque, sur un terrain d'une athérosclérose restée longtemps asymptomatique caractérisée par un processus inflammatoire silencieux. La prévention de ces accidents CV majeurs doit faire l'objet d'une prise en charge visant, d'une part, à combattre tous les facteurs de risque modifiables d'athérosclérose, et d'autre part, à éviter la survenue d'une thrombose survenant sur le lit de l'athérosclérose. Cette approche doit être recommandée aussitôt que possible en prévention primaire et doit être renforcée en prévention secondaire. De nombreuses études d'intervention, utilisant plusieurs stratégies soit promotionnant une meilleure hygiène de vie, soit faisant appel à diverses approches pharmacologiques, ont apporté la preuve qu'il était possible de réduire, très significativement, les accidents CV. Le patient DT2, malgré les progrès réalisés, est encore considéré comme particulièrement à risque d'événements CV aigus. Outre les mesures préventives, les progrès considérables dans les interventions d'urgence, en particulier dans les manœuvres de revascularisation précoce, ont sensiblement réduit le risque de mortalité liée à ces événements CV majeurs. L'étape critique est le délai entre la survenue de l'accident ischémique aigu secondaire à l'athéromatose et le recours à la procédure de revascularisation en urgence.

BIBLIOGRAPHIE

- Kulbertus H, Van Mieghem W, (Eds).— Athérosclérose - Athéromatose. 375 pages, Transmed Medical Communications, Lubbeek, Belgique, 2006.
- Kulbertus H, Lancellotti P.— L'athérosclérose : une maladie complexe. *Rev Med Liege*, 2012, **67**, 273-278.
- Authors/Task Force M, Piepoli MF, Hoes AW, et al.— 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis*, 2016, **252**, 207-274.
- Libby P.— The molecular mechanisms of the thrombotic complications of atherosclerosis. *J Intern Med*, 2008, **263**, 517-527.
- Haleng J, Pincemail J, Defraigne JO, et al.— Le stress oxydant. *Rev Med Liege*, 2007, **62**, 628-638.
- Antoniadis AP, Stone PH.— Evolving understanding of the heterogeneous natural history of individual coronary artery plaques and the role of local endothelial shear stress. *Curr Opin Cardiol*, 2017, **32**, 748-754.
- Andreou I, Antoniadis AP, Shishido K, et al.— How do we prevent the vulnerable atherosclerotic plaque from rupturing? Insights from in vivo assessments of plaque, vascular remodeling, and local endothelial shear stress. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2015, **20**, 261-275.
- Bom MJ, van der Heijden DJ, Kedhi E, et al.— Early detection and treatment of the vulnerable coronary plaque: can we prevent acute coronary syndromes? *Circ Cardiovasc Imaging*, 2017, **10**, May;10(5). pii: e005973. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.116.005973.
- Spronk HMH, Padro T, Siland JE, et al.— Atherothrombosis and thromboembolism: position paper from the second Maastricht consensus conference on thrombosis. *Thromb Haemost*, 2018, **118**, 229-250.
- Badimon L, Vilahur G.— Thrombosis formation on atherosclerotic lesions and plaque rupture. *J Intern Med*, 2014, **276**, 618-632.
- Mega JL, Simon T.— Pharmacology of antithrombotic drugs: an assessment of oral antiplatelet and anticoagulant treatments. *Lancet*, 2015, **386**, 281-291.
- Scheen AJ.— Comment j'explore ... Les critères de jugement dans les essais cliniques : réflexions à propos d'études récentes de prévention cardiovasculaire. *Rev Med Liege*, 2006, **61**, 260-266.
- Scheen AJ, Van Gaal LF.— Le diabète de type 2 au coeur du syndrome métabolique: plaidoyer pour une prise en charge globale. *Rev Med Liege*, 2005, **60**, 566-571.
- Scheen AJ, Radermecker RP, Philips JC, et al.— Recommandations européennes pour la prise en charge du diabète, du pré-diabète et des maladies cardio-vasculaires. 1ère partie : Gestion du diabète et des facteurs de risque cardio-vasculaire. *Rev Med Liege*, 2013, **68**, 585-592.
- Gregg EW, Li Y, Wang J, et al.— Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990-2010. *N Engl J Med*, 2014, **370**, 1514-1523.
- Scheen AJ.— Historique des études cardiovasculaires : de l'UGDP ... aux dernières études. *Médecine des maladies Métaboliques*, 2017, **11**, 2S15-12S26.

Les demandes de tirés-à-part doivent être adressées au Professeur A.J. Scheen, Service de Diabétologie, CHU Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique.
Email : andre.scheen@chuliege.be