



Faculté de médecine Tlemcen

Département de Pharmacie

Mémoire de fin d'étude

L'exploration biochimique de l'Athérosclérose

Auteurs :

- Benyoub Zeyneb
- Bouchaour Abdelkhalik
- Benrabit Houria
- Benmokrane Lamia

Maître de Mémoire : Dr Benallal Bouchra

Chef de service : Dr .Benyoucef M

SOMMAIRE :

SOMMAIRE.....	01
INTRODUCTION	04
CHAPITRE 1	05
1-Définitions	06
2-Epidémiologie des maladies par athérosclérose	07
2.1. Maladies par athérosclérose dans les populations humaines	07
2.2. <i>Mise en évidence des associations.....</i>	14
2.2.1. Relation dans le temps ou dans l'espace.....	14
2.2.2. Les comparaisons de groupes	15
2.2.3. Recherche des causes	16
2.2.4. Les facteurs de risque classiques	17
2.2.5. Autres facteurs de risque	18
2.2.6. Facteur de risque des autres localisations de l'athérosclérose	19
2.2.7. Conclusion et hypothèse	20
2.2.8. Essais de prévention	21
3. Symptomatologie	22
4. Physiopathologie de l'athérosclérose	23
4.1 .Structure normale de l'artère	23
4.2. Vieillessement artériel	24
4.3. Etapes de la formation de la plaque athéromateuse.....	25
5. Anatomopathologie.....	30

5.1. Lésions initiales pré-athéroscléreuses	30
5.2. Plaque d'athérosclérose non compliquée	30
5-3 : Plaque athéroscléreuse compliquée	31
6-Notion de facteur de risque	33
6.1. Prévion de risque cardiovasculaire	33
6.2. Facteurs de risque et prévention cardiovasculaire.....	33
6. 2.1. Facteurs de risque constitutionnels.....	34
a. L'âge.....	34
b. Le sexe masculin	34
c. L'hérédité.....	35
6.2.2. Facteurs de risque accessibles à une prévention.....	36
a. Les dyslipidémies.....	36
b. Le tabac.....	40
c. Hypertension artérielle (HTA).....	43
d. Le diabète.....	44
e. La surcharge pondérale.....	45
f. La sédentarité.....	45
g. Le stress.....	46
h. Les facteurs hématologiques.....	46
7-Les complications de l'athérosclérose	47
7.1. Les lésions vasculaires	47

7.2. Aspects topographiques	50
8-Progression et régression des plaques	54
9-Le diagnostic de l'athérosclérose	55
CHAPITRE 2.....	64
A-Prise en charge du patient atteint de l'athérosclérose.....	65
1. Identification des facteurs de risque	65
2. Recherche d'autres localisations	65
B- Les principes de la prise en charge	67
1. prise en charge des facteurs en risque.....	67
2. Prise en charge médicamenteuse	81
3. prise en charge spéciale.....	88
C-Prévention.....	89
CONCLUSION	91
REFERENCES.....	92

Introduction :

Les maladies cardiovasculaires, au premier rang desquelles figurent les cardiopathies et accidents vasculaires de toutes origines, constituent l'une des premières causes de mortalité et de morbidité dans le monde. L'organisation mondiale de la santé prédit qu'elles constitueront aussi la première raison de l'handicap dans de très nombreux pays à la fin de la décennie.

L'athérosclérose est la principale cause de survenue des maladies cardiovasculaires. Fléau des temps modernes, l'athérosclérose est une pathologie inflammatoire artérielle chronique. La dysfonction endothéliale est impliquée de façon précoce dans la physiopathologie de l'athérosclérose. Dans les conditions physiologiques normales, l'endothélium, interface entre le sang circulant et la paroi artérielle, joue un rôle déterminant dans l'homéostasie vasculaire de part ses nombreuses propriétés vasorelaxantes et vasoprotectrices. La fonction endothéliale peut être altérée par les facteurs de risque cardiovasculaire favorisant ainsi un milieu propice à l'apparition et au développement des plaques athéromateuses. Celle-ci peuvent devenir instables et se rompre avec pour conséquence les complications thrombo-emboliques graves que l'on connaît (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, artériopathie périphérique, mort subite d'origine cardiovasculaire).

Des progrès considérables ont été faits dans la prévention et la prise en charge de cette pathologie.

L'objet de notre travail a été d'étudier la prise en charge de l'athérosclérose qui est une forme d'artériosclérose atteignant les gros vaisseaux.

Dans le premier chapitre, nous nous sommes efforcée à définir cette maladie, sa physiopathologie, sa répartition, ainsi que ses facteurs de risque et ses complications.

Dans le second chapitre, nous avons cité la démarche à suivre dans la prise en charge de cette maladie.

CHAPITRE 1:

Déscription de la maladie

1-Définitions :

L'athérosclérose est la composante-clé des maladies cardiovasculaires. Elle est considérée comme une inflammation chronique de l'intima des vaisseaux.

Selon la définition de l'OMS : *"c'est une association variable de remaniements de l'intima des artères de gros et moyen calibre consistant en une accumulation locale de lipides (athéro), de glucides complexes, de sang et de produits sanguins, de tissu fibreux (sclérose) et de dépôt calcaires ; le tout s'accompagnant de modifications de la media "*

Cette pathologie des larges et moyennes artères (aorte, artère carotidiennes, coronaires, iliaques et fémorales) trouve son origine dans l'interaction entre les LDL-c (cholestérol des lipoprotéines de faible densité), les cellules inflammatoires et les éléments de la paroi artérielle (cellules musculaires lisses vasculaires : CMLV). La dysfonction endothéliale, caractérisée par la perte des propriétés vasculo-protectrices endothélium-dépendantes comme nous le décrirons ultérieurement, prédispose les artères au développement de l'athérosclérose. Débutant comme une petite strie lipidique, cette maladie évolue sur plusieurs décennies en lésions complexes qui peuvent progresser en lésions stables ou instable (vulnérables), susceptibles de se rompre et former une thrombose artérielle. Les présentations cliniques de la maladie athéromateuse sont multiples et fonctions de l'artère touchée.

L'angine de poitrine et l'infarctus du myocarde (atteintes des coronaires) dominant par leur fréquence et leur sévérité, suivis de près par les atteintes carotidiennes et les accidents vasculaires cérébraux. Le processus artérioscléreux peut aussi affecter les artères irriguant les membres inférieurs (artères iliaques et fémorales) donnant lieu à la maladie artérielle périphérique (claudication oblitérante des membres inférieurs). Cependant, la maladie reste souvent silencieuse et le patient le plus souvent asymptomatique.

2-Epidémiologie des maladies par athérosclérose :

-les maladies par athérosclérose atteignent, dans la seconde moitié de la vie, une très grande proportion des êtres humains et posent ainsi un problème majeur de santé publique .mais la localisation et l'importance des lésions anatomiques, l'âge d'apparition des symptômes et des signes cliniques sont extrêmement variable. Cette variabilité est observée entre individus, mais aussi entre populations. Elle est une caractéristique remarquable de ces maladies et suggère que celles-ci dépendent, en partit tout au moins, de facteurs inégalement réparties entre les individus ou les populations. La recherche de causes, au moins favorisantes, est donc le préalable d'une possible prévention. Un programme rationnel et volontariste de recherche épidémiologiques, développé surtout aux Etats-Unis depuis 1950, a beaucoup contribué à une meilleure compréhension de ces maladies, tout particulièrement les cardiopathies ischémiques et, à un moindre degré, les accidents vasculaires cérébraux.

2.1. Maladies par athérosclérose dans les populations humaines :

-la mortalité coronarienne est extrêmement variable ; par exemple, les taux standardisés de mortalité chez l'homme d'âge moyen variaient en 1969-71 de 1 à plus de 6 parmi 26 pays industrialisés (fig. 18-1) : une répartition géographique particulière de la maladie apparait clairement (44). Les taux de mortalité les plus élevés sont observés en Finlande et dans les pays anglo-saxons, les taux les plus faibles sont observés dans les pays méditerranéens et au japon. En Europe, un gradient de cette mortalité croissant du sud vers le nord est bien évident. Il est en outre certain que cette mortalité est faible dans les pays sous-développés.

-la mortalité due aux accidents vasculaires cérébraux est également variable mais avec une répartition géographique différente de celle observée pour la mortalité coronarienne : Les taux les plus élevés sont observés au japon et dans les pays en voie de développement ; ils sont plus faibles et moins variables dans les pays industrialisée autres que le japon. D'une manière générale, il existe une certaine relation négative entre ces deux mortalités

-les morbidités coronarienne ou vasculaire cérébrale ne peuvent être mesurées que par des enquêtes spécifiques qui concernent nécessairement des échantillons limités. Mais, d'une manière très générale, la variabilité géographique des taux mesurés est en accord avec les données de mortalité : l'incidence coronarienne est élevée dans les pays du nord de l'Europe et dans les pays anglo-saxons et est faible au japon, dans certains pays méditerranées et dans ceux du tiers-monde.

A titre d'exemple, le tableau 18-I donne, selon l'âge et le sexe, l'incidence moyenne annuelle des trois principales localisations de l'athérosclérose mesurée dans l'enquête américaine de Framingham et celle observée, dans le cas des cardiopathies ischémiques, dans l'Etude prospective parisienne ainsi que l'incidence de l'ensemble de la pathologie vasculaire cérébrale mesurée dans des enquêtes récentes. On remarque que, chez l'homme, l'incidence américaine annuelle, de l'ordre de 1 p.100 autour de 50 ans,

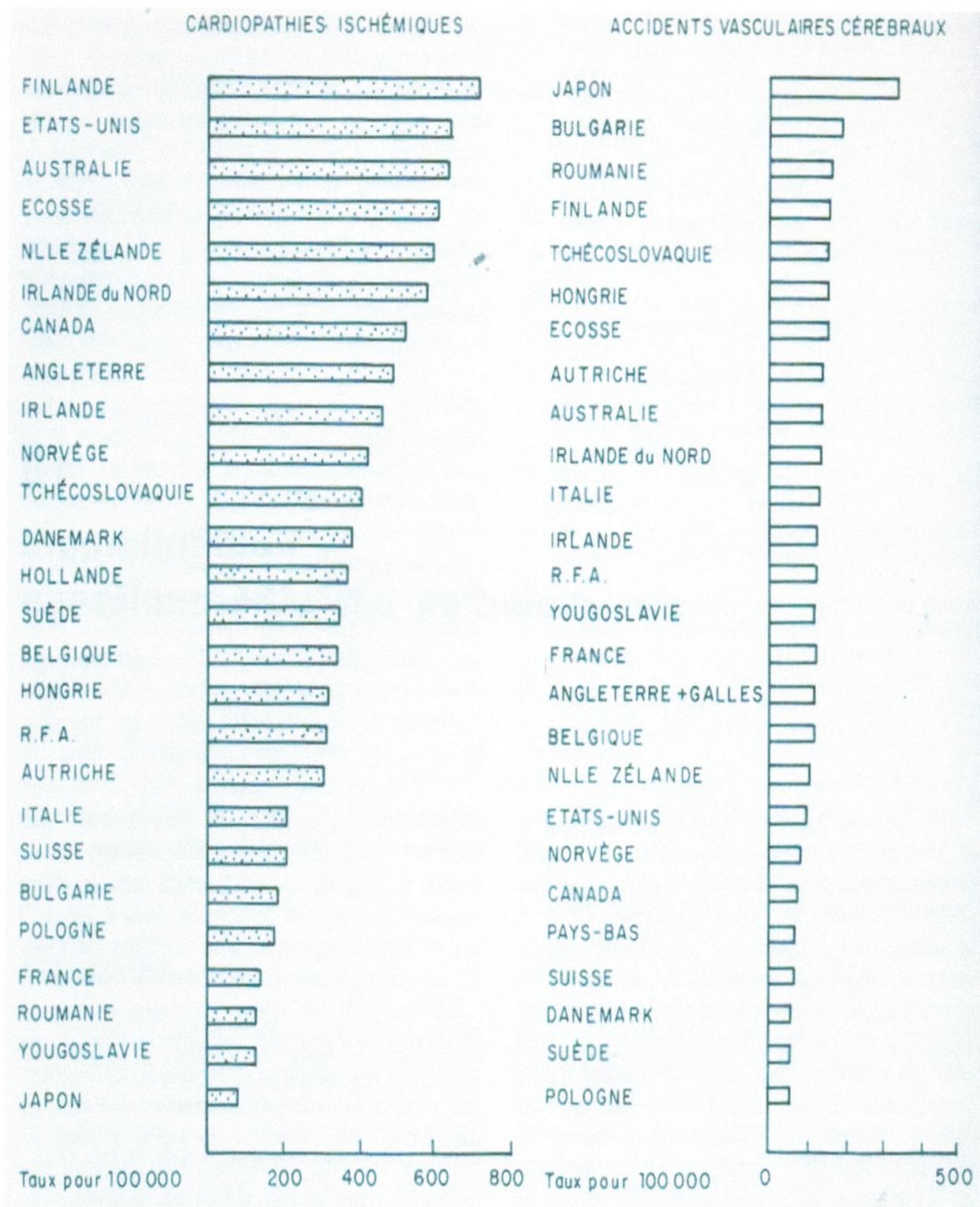


Figure 18-1

Mortalité dans 26 pays industrialisés (1969-71). Sexe masculin ,40-49 ans, taux standardisés.

Dépasse 2 p.100 vers 60 ans. Elle est chez la femme, très faible avant la ménopause l'âge .Dans les limites d'âge de l'enquête, les incidences des infarctus plus faibles. L'incidence coronarienne de l'Etude parisienne est, chez l'homme, environ la moitié de celle mesurée à Framingham.

-Ces données, déjà un peu anciennes (il n'y a pas de données récentes) et obtenues dans des populations particulières, ne sont pas extrapolables sans réserves. La fréquence, plus modérée, de l'enquête française est en accord avec d'autres données (mortalité, registres...) qui suggèrent fortement une fréquence modérée de la maladie coronarienne en France (37). Dans le cas de la pathologie vasculaire cérébrale, la fréquence croît nettement avec l'âge et est dans l'ensemble, légèrement plus faible chez la femme. Il n'y a pas de variations géographiques très évidentes, mais dans l'enquête Ni-Hon-San, l'incidence est beaucoup plus élevée au Japon qu'à Hawaii (taux standardisés respectivement 7,4 et 2,7 p.1000).

TABLEAU 18-I : Incidence moyenne annuelle p. 1000 observée dans quelques études de population dans les sexes masculin (SM) et féminin (SF)

Age	Cardiopathie ischémique			Claudication intermittente		Infarctus cérébral		Accident vasculaires cérébraux (toutes formes)										
	Fra- mingham	Paris	Fra- mingham	Fra- mingham		Fra- mingham		Ni-Hon-San Study Japan	Hawaii	Goteborg (Suède)	Oxford (Angleterre)	Melbourne (Australie)	South Alabama (Etats- Unis)	Washington (Etats-Unis)				
	SM	SM	SF	SM	SF	SM	SF	SM	SM	SM	SF	SM	SF	SM	SF			
25-34	3,8*		0,6	0,6	0,3	0,1	0			0,12	0					0,04	0,08	
35-44		3,5**								0,23	0,24		0,49****	0,35		0,40	0,23	
45-54	9.9	5,0 7,3	2.6	1,9	0,7	1,0	0,9	1,7	1.8	0,97	0,65				1,46	0,98	1,35	1,14
55-64	21.0	10.6	9.5	5,3	1,8	3,0	2,3	4,1 7,2***	1,3 2,3	3,16	1,74	3,18	2,92	2,74	2,24	2,33	4,3	2,29
65-74	19.4		14,0	6,1	5,4	2,1	4,6					5,95	6,89	5,41	7,90	3,65	8,4	7,57
75-84												17,82	14,21	13,85	21,39	7,19	20,69	7,57
85 et +												13,67	32,62					

*30-44 ans. ** Incidence estimée respectivement à 45, 50, 55 et 60 ans. *** 65-69 ans. **** 20-54 ans.

-les enquêtes planifiées concernant les populations de localisation géographique différente ont bien confirmé la variabilité de l'incidence coronarienne (tableau 18-II) ainsi que la forte corrélation entre les taux de mortalité telle qu'elle est mise en évidence dans les registres de l'infarctus (14 ,17,24,26,47,).

-par leur fréquence ces affections posent ainsi dans les pays industrialisés, un problème majeur de santé publique. Le tableau 18-III donne les proportions de décès dus, entre 40 et 69 ans, aux deux principales localisations de l'athérosclérose en considérant les deux périodes prise en compte dans les figures 18-1 et 18-2. On remarque la place considérable qu'occupait, en 1969-71, la mortalité coronarienne masculine dans certains pays (finlande,Etats-unis,Ecosse,Australie par exemple). Dans l'enquête de Framingham en 14 ans de surveillance, 12 p.100 des hommes de 40 à 44 ans, 20 p.100 des hommes de 50 à 54 ans et 25 p.100 des hommes âgés de plus de 55 ans ont présenté une forme quelconque de cardiopathie ischémique (5). Dans L'Etude parisienne en 6,6 ans de surveillance, 4,5 p.100 d'une population masculine âgée en moyenne de 47 ans au début de l'enquête ont été atteints d'une forme quelconque de maladie par athérosclérose dont cardiopathie ischémique 3,4 p. 100,artériopathie des membres inférieurs 0,8 p. 100 et accidents vasculaires cérébraux 0,4 p.100 (7).

-la fréquence des maladies par athérosclérose varie également beaucoup en fonction du temps. Il est très vraisemblable que la fréquence des cardiopathies ischémiques a beaucoup augmenté aux Etats-Unis dans l'entre-deux-guerres et, en Europe, après la fin du dernier conflit mondiale. Les variations récentes concernant la mortalité sont mieux connues et impressionnantes, notamment dans le cas de la maladie coronarienne ou elles sont de sens très différents selon les pays (fig. 18-2). La mortalité par accidents vasculaires cérébraux est en diminution régulière dans un grand nombre de pays depuis la fin de la dernière guerre, mais l'augmentation observée récemment dans les pays de l'Est européen est en contradiction avec cette tendance générale.

-l'interprétation de ces variation contemporaines demeure conjoncturelle : amélioration des statistiques sanitaires, modification du genre de vie des populations, effets des mesures de prévention, effets des traitements modernes, insuffisance du système de santé dans certains pays ? Dans le cas de la maladie coronarienne, quelque données récentes suggèrent que la réduction de la mortalité observée aux Etats-Unis pourrait être due à la fois à une baisse de l'incidence, secondaire elle-même aux mesures de prévention adoptées par la population et aussi à une diminution de la létalité des accidents aigus (31).

TABLEAU 18-II : Incidence comparée des cardiopathies**Ischémiques dans diverses enquêtes de population**

(Taux standardisés p 1000)

<i>Seven Country Study et Etude Prospective Parisienne</i>	
<i>Sexe masculin- 45-59 ans – Incidence en 5 ans</i>	
Firlande Orientale	43,0
U.S. Railroad	32,6
Zutphen – Hollande	31,1
Slavonie*	17,0
Etude Parisienne	16,8
Italie rurale	16,6
Finlande Occidentale	14,9
Rome (employés)	12,3
Dalmatie*	10,3
Iles Grecques	8,2
Serbie*	5,3

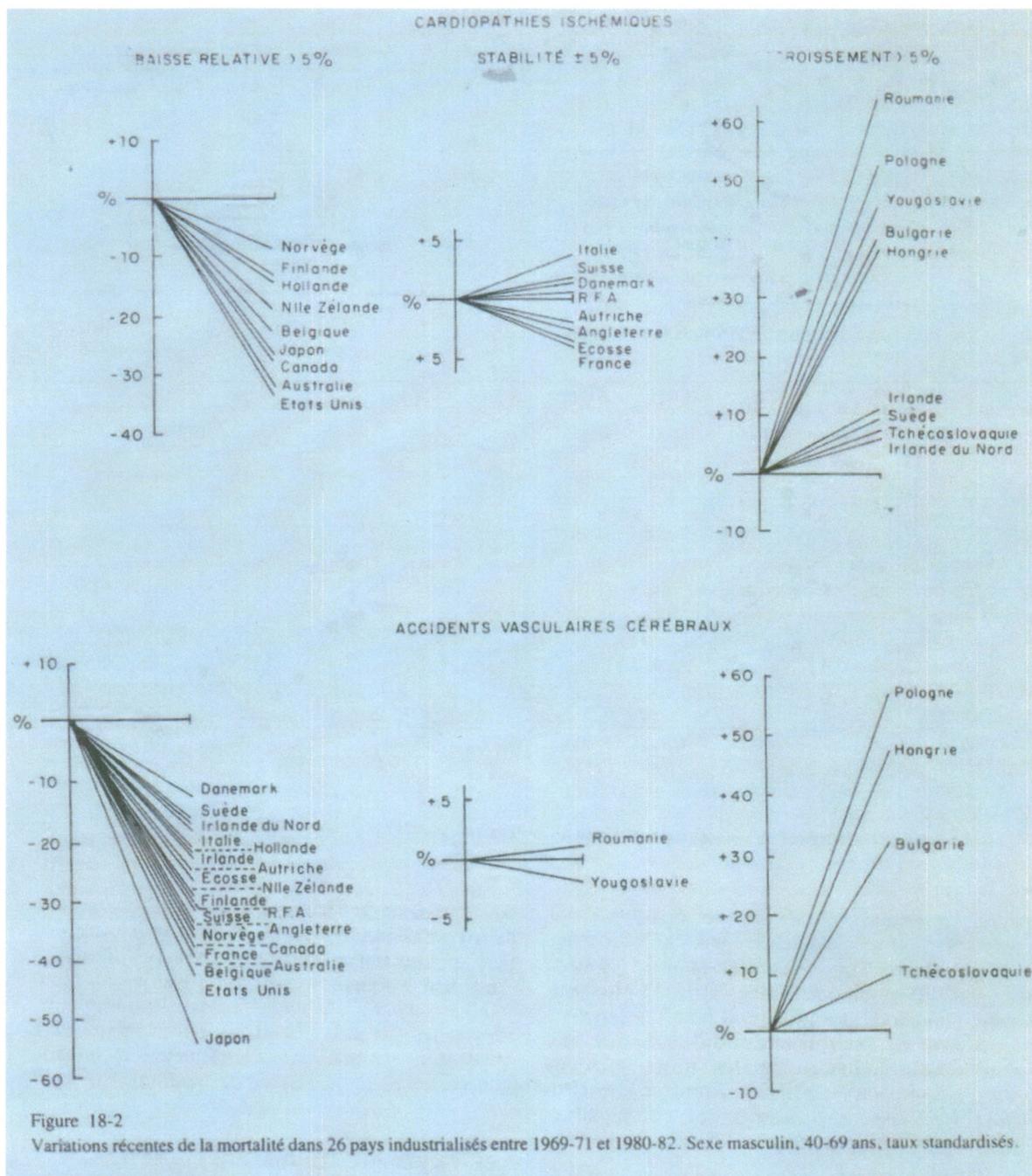
<i>Pooling Project** et Etude Prospective Parisienne</i>	
<i>Sexe masculin -45-49 ans- Incidence en 8,6 ans</i>	
Pooling Project	93,9
Etude Parisienne	29,7

*Yougoslavie. ** Analyse conjointe de 5 enquêtes

prospectives américaines.

TABLEAU 18-III : Place relative (en p. 100) de la mortalité coronarienne ou par accidents vasculaires cérébraux dans la mortalité prématuréemasculine (40-69 ans)

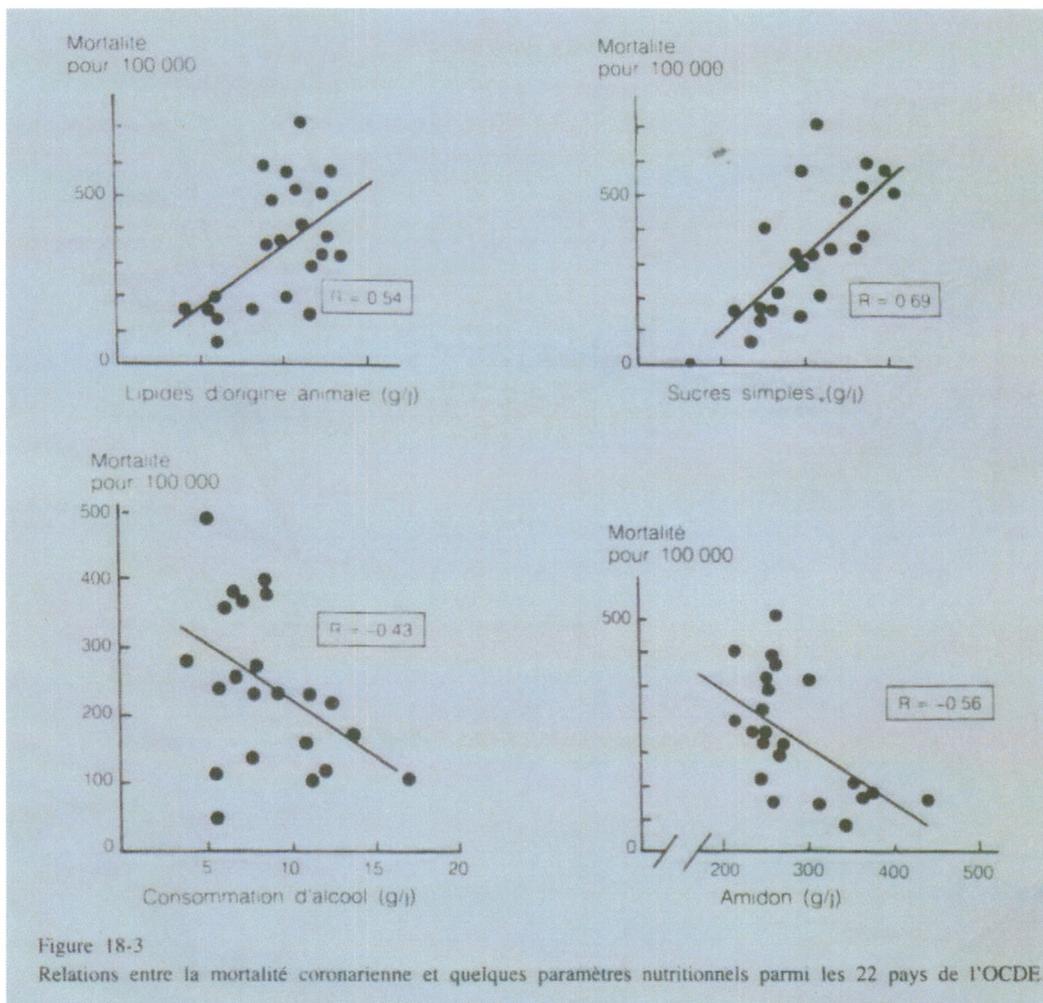
<i>Cardiopathies ischémiques</i>		<i>Accidents vasculaires cérébraux</i>	
Nouvelle-Zélande	41,0	Japon	26,4
Australie	40,3	Bulgarie	15,8
Canada	38,8	Roumanie	12,0
Etats-Unis	38,6	Hongrie	10,2
Irlande du Nord	37,8	Tchécoslovaquie	9,6
Finlande	37,3	Italie	9,4
Norvège	36,7	Autriche	8,9
Ecosse	35,5	Ecosse	} 8,7
Suède	33,7	Australie	
Angleterre	32,7	Irlande	8,6
Danemark	32,0	Irlande du Nord	8,4
Irlande	31,5	Finlande	} 8,3
Pays-Bas	30,3	Yougoslavie	
Tchécoslovaquie	24,9	France	8,2
Belgique	21,9	R.F.A.	8,1
Hongrie	21,2	Angleterre	8,0
R.F.A.	20,4	Nouvelle-Zélande	} 7,6
Autriche	19,6	Belgique	
Suisse	17,3	Norvège	7,5
Italie	15,7	Suède	6,6
Bulgarie	15,3	Etats-Unis	6,3
Pologne	11,7	Pays-Bas	6,0
France	9,7	Suisse	} 5,9
Roumanie	9,5	Canada	
Yougoslavie	8,8	Danemark	5,7
Japon	6,6	Pologne	4,0



2.2. Mise en évidence des associations :

2.2.1. Relation dans le temps ou dans l'espace :

Cette grande variabilité de la fréquence des maladies par athérosclérose dans les populations humaines incite à rechercher les facteurs auxquels elle pourrait être associée. La fréquence des cardiopathies ischémiques est liée aux paramètres qui témoignent du genre de vie et du niveau de développement socio-économique des populations. La mortalité coronarienne est ainsi fortement corrélée au produit national brut, à la consommation de cigarettes, de viandes, de protides, d'origine animale, de lipides saturés ou de sucre raffiné. Une corrélation négative est observée avec la consommation de sucre complexes, de fibres et d'alcool ou de vin (fig. .18-3).



Ces relations ont donné lieu à de nombreuses tentatives d'analyse. Ainsi, récemment, à partir des statistiques de consommation provenant de 20 pays, un indice prenant en compte les consommations de lipides saturée, de lipides polyinsaturés et de cholestérol est associé significativement à la mortalité coronarienne après ajustement sur la consommation de fibres ou de sucre raffiné (21).

Mais de telles relations ne peuvent donner lieu, raisonnablement, à une interprétation causale, du fait notamment des fortes interrelations existant entre les paramètres pris en compte.

2.2.2. Les comparaisons de groupes :

Les comparaisons de populations, différant par leur mortalité ou leur morbidité coronariennes, ont confirmé les associations précédentes. Trois études planifiées sont à cet égard exemplaires. Dans la seven country study, l'incidence coronarienne en 5 ans ou la mortalité en 10 ans sont fortement associées à la cholestérolémie moyenne des populations ainsi qu'au pourcentage de calories fournies par les acides gras saturés du régime, les deux paramètres étant fortement associés entre eux. Il est remarquable que les niveaux des autres facteurs de risque (hypertension, obésité, tabac, activité physique) n'ont pas de relation aussi cohérente avec l'incidence ou la mortalité. L'Israël Heart, comparant des groupes d'origine géographique variée, et la Ni-Hon-San Study, comparant des groupes d'hommes japonais vivant dans un environnement différent, font des observations similaires sur les fortes relations entre consommation de lipides saturés, cholestérolémie moyenne et incidence des cardiopathies ischémiques (tableau 18-IV).

TABLEAU 18-IV

Comparaison de populations : relations entre la consommation de lipides saturés, la cholestérolémie moyenne et l'incidence ou la mortalité coronarienne

	Lipides saturés ¹	Cholestérol ²	Incidence ou mortalité p. 1 000
Seven Country Study			
Finlande	21	261	45,5 ³
Etats-Unis	18	240	42,4
Hollande	19	235	31,7
Italie	10	204	20,3
Yougoslavie	10,5	187	14,3
Grèce	8	204	6,6
Japon	3	148	6,0
Israel Heart Study ⁴			
Europe Occidentale	11,3	219	10,0 ⁵
Europe Orientale	10,8	218	9,8
Europe Méridionale	9,9	210	9,0
Israël	9,3	212	9,0
Moyen-Orient	8,5	203	7,4
Afrique du Nord	8,1	195	8,0
Ni-Hon-San Study			
Californie	26,2	226	4,3 ⁵
Hawaii	23,3	219	2,9
Japon	6,7	176	1,4

¹ En pourcentage des calories.

² En mg/dl.

³ Mortalité en 10 ans.

⁴ Selon l'origine géographique.

⁵ Incidence annuelle.

2.2.3. Recherche des causes :

Cette étape essentielle de la recherche épidémiologique exige des études planifiées. L'enquête prospective est la méthodologie la mieux adaptée à cette recherche. Elle nécessite la surveillance prolongée d'un groupe important d'individus mais peut identifier les facteurs associés à la survenue de la maladie et, par les techniques d'analyse statistique multivariée, reconnaître ceux qui sont liés à maladies indépendamment les uns des autres. Plus de vingt enquêtes prospectives concernant les cardiopathies ischémiques ont été conduites à travers le monde. Leur résultats sont, dans l'ensemble, concordants dans la mesure où plus qu'une impossible similitude des résultats, c'est leur cohérence qui est prise en compte (tableau 18-V). L'enquête de Framingham, Massachusetts, aux Etats-Unis qui a débuté vers 1950 et se poursuit encore, demeure le modèle exemplaire de ce type d'investigations.

TABLEAU 18-V
Les principaux facteurs de risque indépendants en analyse multivariée chez l'homme d'âge moyen

Facteurs	Cardiopathies ischémiques Nombre d'enquêtes		Accidents vasculaires cérébraux Nombre d'enquêtes			Artériopathie des membres inférieurs Nombre d'enquêtes			
	Total	Selon la signification		Total	Selon la signification		Total	Selon la signification	
		s	ns		s	ns		s	ns
Age	15	13	2	8	7	1	-	-	-
Pression artérielle	16	14	2	11	11	0	3	2	1
Cholestérol	16	13	3	10	2	7	3	2	1
Tabac	15	12	3	9	4	5	3	3	0
Diabète	6	4	2	3	0	3	2	1	1
Triglycérides	6	1	5	3	1	2	2	0	2
Obésité	12	1	11	9	0	9	1	1*	0
Activité physique	9	5*	4	-	-	-	-	-	-
Hématocrite	10	2	8	3	1	2	1	1	0
Alcool	4	2*	2	5	2	3	-	-	-
Pattern A	4	4	0	-	-	-	-	-	-

s : significatif. ns : non significatif. * : relation négative.

2.2.4.les facteurs de risque classiques :

Quelques facteurs biologiques ou d'environnement ont des valeurs significativement plus élevées chez les sujets qui deviennent malades durant la surveillance : l'incidence est accrue en présence d'un facteur qualitatif (diabète...) et croit avec le niveau des facteurs quantitatif ; cette dernière relation est continue depuis les plus faibles valeurs jusqu'aux plus fortes sans qu'aucun seuil puisse être mis en évidence, qui permette de séparer les sujets demeurés sains de ceux devenus malades : plus élevé est le niveau du facteurs, plus forte est l'incidence.

Actuellement, un véritable consensus scientifique reconnaît sans discussion huit facteurs de risque indépendants : le sexe, l'âge, le taux de cholestérol, les valeurs de la pression artérielle, la consommation de tabac, le diabète, le type psychologique et la sédentarité. Les relations avec l'âge et le sexe ont été clairement illustrées par le tableau 18-I. Les figures 18-4 et 18-5, empruntées à l'étude prospective parisienne et au projet franco-belge, illustrent ces relations sauf celle avec l'activité physique qui a été observées, en particulier, à Framingham et dans la Whitehall Study (2, 28). Le tableau 18-V résume, dans les enquêtes prospectives conduites chez l'homme d'âge moyen et en utilisant une technique d'analyse multi variée, les principaux facteurs de risque indépendants mis en évidence (3).

La notion de facteur de risque indépendant a une grande importance théorique. Ces facteurs sont *présumés jouer un rôle étiologique* dans la survenue de la maladie et

être ceux sur les quels une action de prévention devrait s'exercer. D'autres facteurs, dont l'association avec la maladie observée en analyse uni variée disparaît lorsqu'il est tenu compte de tiers facteurs, n'ont probablement pas de fortes relations étiologiques directes avec les cardiopathies ischémiques, tels les taux des triglycérides, d'acide urique ou bien l'obésité.

Ils permettent une estimation quantitative du risque multifactoriel sous la forme d'un indice qui prend en compte la part relative de chaque facteur dans ce risque. L'incidence calculée à partir de cet indice mesuré chez chaque individu est en très bon accord avec l'incidence réellement observée. Le tableau 18-VI donne une estimation du risque de cardiopathie ischémique en 5 ans chez un homme de 50 ans, exprimée sous la forme d'une probabilité pour cent, selon le niveau ou la présence des facteurs de risque classiques. On remarque que le risque relatif varie de 1 à 86 entre le plus faible niveau d'exposition (cholestérol 160mg/dl et pression 12cmHg chez un non diabétique non fumeur) et le plus fort niveau (cholestérol 360mg/dl et pression 220 mm Hg chez un fumeur diabétique). Ces tables, en théorie uniquement applicables à l'homme de l'étude prospective parisienne entre 45 et 54 ans, sont raisonnablement extrapolables à l'homme français d'âge moyen.

La notion de facteur de risque n'implique pas une relation causale certaine avec la maladie. Le terme de «facteur de risque» a précisément été créé pour lever toute ambiguïté et pour exprimer seulement l'association observée et la prédiction probabiliste qu'elle permet.

2.2.5. Autres facteurs de risque :

-plus qu'une énumération anecdotique des 246 facteurs de risque récemment dénombrés, quelques points essentiels sont intéressants à souligner (12).

Le risque estimé par le cholestérol total est en fait la résultante du risque lié à la fraction du cholestérol (environ les 2/3) transportée par les lipoprotéines de basse densité (LDL) et du risque négatif lié à la fraction (environ 1/4) transportée par les lipoprotéines de haute densité (HDL). Ce facteur protecteur a été identifié dans les deux sexes et jusqu'à un âge assez avancé (9). Les rapports prenant en compte ces paramètres lipidiques (par exemple HDL cholestérol /cholestérol total, etc.) permettent une meilleure estimation du risque que le seul cholestérol total. Il n'y a malheureusement pas de données épidémiologiques françaises qui permettent une telle évaluation. Les taux des apoprotéines prédominant dans les diverses lipoprotéines, l'Apo B pour la LDL et l'Apo A₁ pour la HDL, sont aussi associés à la maladie ; ces associations de sens opposé sont en accord avec celles observées avec la lipoprotéine elle-même. Mais les données épidémiologiques sont à leur

sujet encore trop fragmentaires pour permettre une raisonnable prise en compte de ces taux dans la prédiction de la maladie coronarienne.

La présence d'antécédents familiaux de cardiopathies ischémiques ou d'hypertension, notamment paternels, est associée à la survenue de la maladie indépendamment des facteurs classiques suggérant le rôle pathogénique possible de facteurs génétiques autre que ceux contribuant à contrôler le taux de cholestérol et la valeur de la pression artérielle (4). De même, le taux d'insuline plasmatique circulante et le rapport insulinémie /glycémie à jeun sont des facteurs prédictifs indépendants dans trois enquêtes prospectives conduites à Paris, Helsinki et Busselton en Nouvelle-Zélande (6). Le nombre de leucocytes est prédictif de la survenue d'un infarctus indépendamment des autres facteurs de risques, notamment de la consommation de tabac qui accroît la leucocytose (49). Le taux de la fraction électrophorétique albumine-alpha-1-globuline des protéines sériques est lié négativement à la survenue d'une maladie coronarienne dans l'étude prospective parisienne ; cette liaison négative très forte est indépendante des facteurs de risques classiques (40). La consommation d'alcool, dans la limite d'une consommation modérée (moins de ½ litre de vin par jour), a une association négative avec la maladie observée dans plusieurs enquêtes (39).

Trois enquêtes prospectives (Framingham, Göteborg en Suède et Northwick en Angleterre) ont récemment mis en évidence une relation, indépendante des facteurs classiques, entre le taux de fibrinogène plasmatique et la survenue d'une maladie coronarienne (15, 25, 45). Le rôle exact des facteurs figurés du sang et des fonctions plaquettaires dans l'évolution locale de l'athérosclérose artérielle aussi bien que dans l'apparition des complications cliniques de la maladie demeure très mal apprécié.

Quelques enquêtes prospectives en cours contribueront peut-être dans l'avenir à une meilleure évaluation du rôle étiologique possible de ces facteurs.

D'autres mécanismes pourraient intervenir dans la pathogénie de la maladie artérielle. Quelques enquêtes rétrospectives ont suggéré le rôle possible de facteurs hormonaux, notamment le taux d'œstrogène circulants chez l'homme. L'intervention de facteurs hémodynamiques, immunologiques etc., a été aussi envisagée au vu de données cliniques ou expérimentales, mais ces facteurs n'ont pas été pris en compte dans des enquêtes prospectives.

2.2.6. Facteur de risque des autres localisations de l'athérosclérose :

L'examen du tableau 18-V montre très clairement que les facteurs de risque indépendant ne sont pas parfaitement identiques dans les diverses localisations de l'athérosclérose. Seuls la pression artérielle et l'âge sont associés très fortement aux

accidents vasculaires cérébraux dans toutes les enquêtes. La localisation avec la cholestérolémie n'est observée que dans certaines populations occidentales ; elle est faible ou nulle dans les enquêtes japonaises avec les infarctus cérébraux et négative avec les hémorragies cérébrales. La relation avec le tabac est également inconstante. Diverses publications, avec quelques résultats contradictoires, ont suggéré une relation entre cette pathologie et la consommation d'alcool, ou bien chez la femme avec la prise de contraceptifs oraux (22,46).

Dans le cas des artériopathies des membres inférieurs, le tabac est le principal facteur de risque très significatif dans les 3 enquêtes citées. la pression artérielle et le taux de cholestérol sont significativement associés à la maladie dans deux des trois enquêtes et le diabète dans une enquête sur deux. Une récente publication de l'enquête de Framingham a confirmé les variations de risque selon l'âge et le sexe ainsi que la place respective des principaux facteurs de risque liés à cette pathologie (16).

2.2.7. Conclusion et hypothèse :

Le rôle étiologique possible de chaque facteur de risque est estimé plus ou moins probable au terme d'une confrontation des données cliniques, expérimentales, biologiques et épidémiologiques disponibles. L'origine multifactoriel de l'athérosclérose est maintenant bien admise et paraît raisonnable. Dans le cas de la maladie coronarienne, une séquence de relations causales a été proposée entre la teneur de régime en lipides saturés, le taux de la cholestérolémie et le développement d'une cardiopathie ischémique (diet heart hypothesis ou lipid hypothesis) (35,36).

La cholestérolémie individuelle dépend, en partie, de l'alimentation et notamment de l'apport lipidique et de proportion respective de calories fournies par les acides gras saturés et insaturés. Une cholestérolémie basale , physiologique, génétiquement déterminée serait de l'ordre de 150-160 mg/dl ; une fraction supplémentaire, labile et variable selon les individus serait sous la dépendance des facteurs d'environnement, notamment alimentaires, et dépendrait des interactions complexes entre ces facteurs et les particularités métaboliques individuelles en grande partie d'origine génétique. Cette interprétation est en accord avec la grande variabilité des cholestérolémies aussi bien entre l'individu qu'entre populations.

De tous les facteurs de risque classiques, la cholestérolémie est celui qui est lié avec le plus de force à l'incidence de la maladie coronarienne dans les populations humaines. Cette relation est également observée avec la teneur du régime alimentaire en lipides saturés. Par contre, les autres facteurs de risque (pression, tabac, activité physique...) n'ont pas la même valeur discriminante entre populations. Ces faits sont apparus très clairement dans l'analyse de l'enquête des 7 pays. Bien que la mesure de la

consommation individuelle de lipides saturés soit imprécise, quelque enquêtes prospectives ont mis en évidence une relation entre cette consommation et la survenue ultérieure d'une cardiopathie ischémique (42).

Une éthologie différente dans les autres localisations de l'athérosclérose paraît vraisemblable. L'hypothèse nutritionnelle ne paraît pas adaptée à la pathologie vasculaire cérébrale dont l'hypertension est le facteur prédominant ; elle pourrait jouer un certain rôle dans les artériopathies des membres inférieurs dont le tabac est toutefois un facteur causal pratiquement démontré.

2.2.8. Essais de prévention :

L'épidémiologie descriptive et analytique conduit uniquement à la mise en évidence d'associations et une interprétation causale rigoureuse nécessite une expérimentation chez l'homme : les essais de prévention par une répartition aléatoire des individus en deux groupes (intervention et témoin) contrôlent en principe tous les facteurs autres que le ou les traitements dont on veut tester l'effet ; cette nouvelle étape de la recherche épidémiologique permet à la fois l'identification des facteurs jouant un rôle étiologique direct dans la survenue de la maladie et une meilleure connaissance des mesures de prévention.

Les essais doivent obéir à des contraintes très astreignantes, notamment une planification rigoureuse et la prise en compte d'effectifs suffisants.

Ces contraintes sont de nature scientifique et ne peuvent être éludées : le choix entre le respect de ces contraintes et l'absence de réponse scientifique. Dans la vingt dernières années de nombreux essais de prévention primaire ont singulièrement enrichi nos connaissances. Ce furent souvent des entreprises considérables par leur ampleur et remarquables par leur rigueur et leurs retombées scientifiques.

3. Symptomatologie :

Il arrive parfois que la crise cardiaque ou l'accident vasculaire cérébral soit le premier symptôme de l'athérosclérose. Les symptômes de l'athérosclérose varient selon l'artère touchée et selon que l'obstruction de l'artère a été progressive ou subite.

Le blocage soudain d'une artère peut provoquer une crise cardiaque (lorsque les artères qui acheminent le sang au muscle cardiaque sont obstruées), un accident vasculaire cérébral (lorsque les artères qui conduisent le sang au cerveau sont obstruées) ou une gangrène touchant l'orteil, le pied ou la jambe (lorsque les artères qui apportent le sang aux jambes sont obstruées).

Lorsqu'une artère est partiellement bloquée, l'athérosclérose ne provoque habituellement pas de symptômes; ceux-ci commencent en général à se manifester lorsque le rétrécissement est supérieur à 70 %. La douleur ou les crampes sont alors souvent les premières manifestations, le débit sanguin étant insuffisant pour répondre au besoin des muscles en oxygène. Ce déséquilibre entre l'apport et le besoin d'oxygène peut provoquer des douleurs à la poitrine (angine de poitrine) au cours de l'exercice lorsque le muscle cardiaque est touché ou des douleurs aux jambes lors de la marche, lorsque ce sont les muscles des jambes qui sont affectés.

4. Physiopathologie de l'athérosclérose :

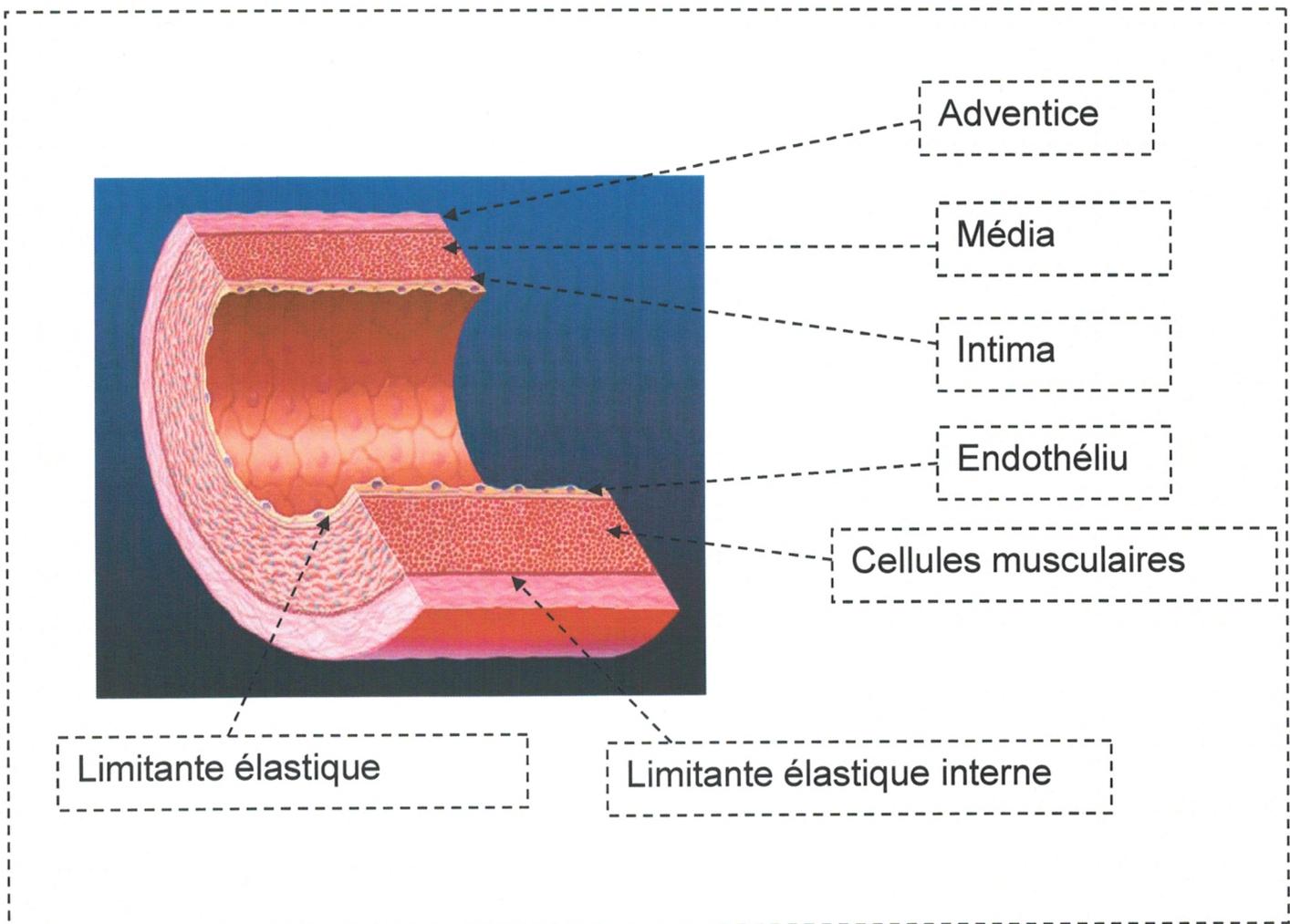
4.1 .Structure normale de l'artère :

Une artère est constituée de 3 couches concentriques

1) Intima : cellules endothéliales et sous couche. C'est dans cette couche que se développent les lésions de l'athérosclérose

2) Média : limitante élastique interne et externe, cellules musculaires lisses, réseau de collagène et de mucopolysaccharides, fibres musculaires / élastiques en fonction du type de vaisseau

3) Adventice : tissu conjonctif peu organisé



4.1.1. Rôle physiologique de l'endothélium:

- 1) glande paracrine, transport actif/passif élaboration de substances (prostacycline, activateur du plasminogène, substances vasodilatatrices EDRF, NO)
- 2) Sensible aux stimuli : récepteurs muscariniques, alpha2 adrénergiques, vasopressine, flux sanguin, étirement, thrombine, ADP, PAF, anoxie.
- 3) Sécrète des seconds messagers : vasodilatateurs (prostacycline, EDRF) ou vasoconstricteurs (endothéline)

4.1.2. Cellules musculaires lisses: Contractilité, tonus artériel, sécrétion de la matrice extracellulaire.

4.2. Vieillesse artérielle :

Avec l'âge, apparaissent des modifications les artères

- * Epaissement de l'intima
- * Destruction des cellules endothéliales :
 - *Dysfonction endothéliale
- * Les cellules musculaires lisses perdent leur phénotype contractile pour un phénotype sécrétoire (accumulation de collagène)



4.3. Etapes de la formation de la plaque athéromateuse :

- ✓ La formation d'une plaque d'athérome s'échelonne sur de nombreuses années : débutent dans l'enfance, peuvent occasionner des sténoses artérielles vers l'âge de 30-40 ans, se calcifient vers 50 ans et peuvent évoluer vers la plaque instable avec complication thrombotiques.
- ✓ Evolution difficilement prévisible et qui fait la gravité de la maladie (infarctus, accident vasculaire cérébral, ischémie aigue).
- ✓ On peut considérer 6 types évolutifs de la plaque athéromateuse, allant de la pénétration du LDL-cholestérol dans la paroi à la plaque compliquée et thrombose.

Stades anatomiques de l'athérome et l'évolution vers la complication :

Type de plaque	Élément principal	Caractéristiques
Type I	Macrophages spumeux	Premières semaines de vie
Type II	Stries lipidiques	Macrophages avec lipides phagocytés
Type III	Lésion intermédiaire	Dépôts lipidiques extra cellulaires
Type IV	Cœur lipidique	Regroupement pour former le cœur lipidique
Type V	Plaque athéromateuse	Fibrose qui isole le cœur (cap fibreuse)
Type VI	Plaque compliquée	Rupture/érosion aboutit des phénomènes thrombotiques

Etape 1: LDL et cellules spumeuses :

1. Pénétration des LDL : passive par déséquilibre entre les entrées et les sorties. Les LDL sont oxydées dans la paroi.

2. Recrutement des monocytes circulants:

- Adhésion à l'endothélium, rôle d'une dysfonction endothéliale, adhésion favorisée par VCAM-1 et ICAM-1
- Transformation en macrophage, favorisée par MCP-1 et M-CSF.

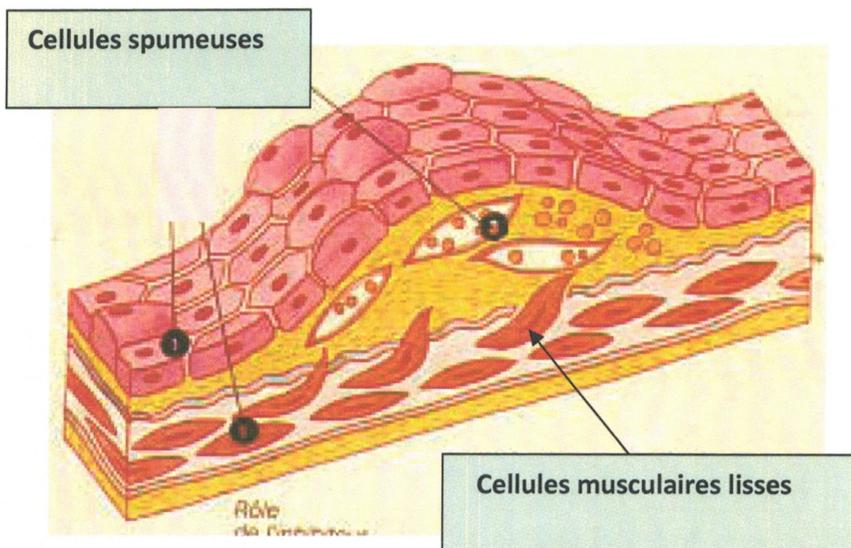
Les macrophages ayant capté le LDL oxydé se transforment en cellules spumeuses et produisent des cytokines inflammatoires.

3. Induction d'une réaction inflammatoire chronique :

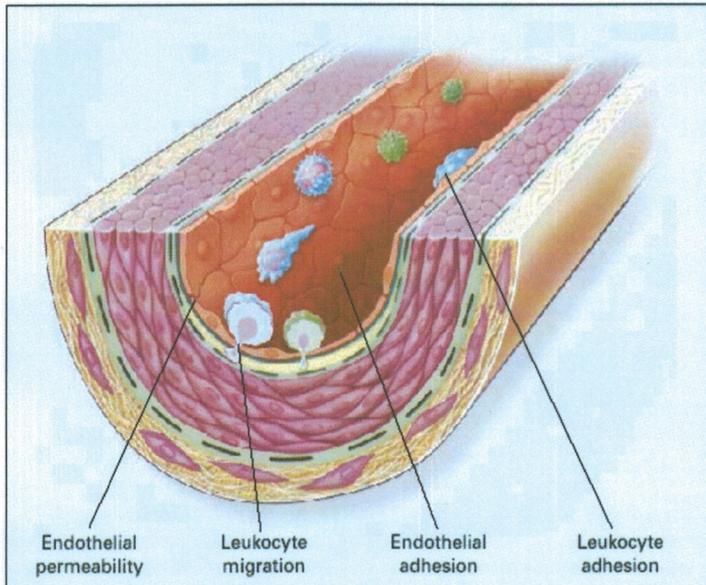
- Production de cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , IL1) et anti-inflammatoires (IL10),
- Expression de métallo protéases et inhibiteurs (TIMP-1).

Etape2: stries lipidiques

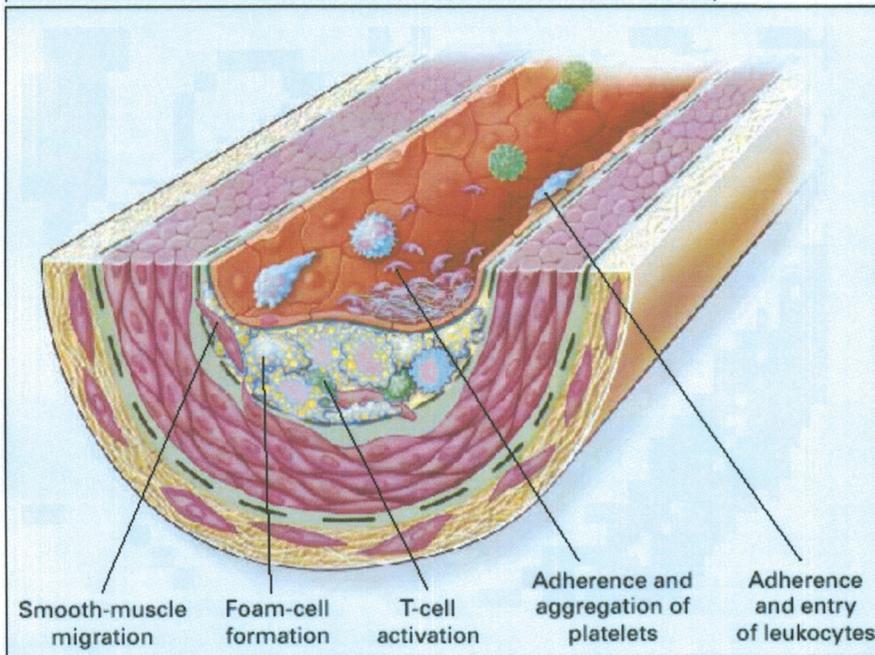
Stries lipidiques : épaissement focal de l'intima, formé de cellules musculaires et de macrophages avec vacuoles lipidiques (cellules spumeuses). Dès l'enfance (10 ans), bifurcations artérielles.



Etapes 2 et 3: phénomène inflammatoire :



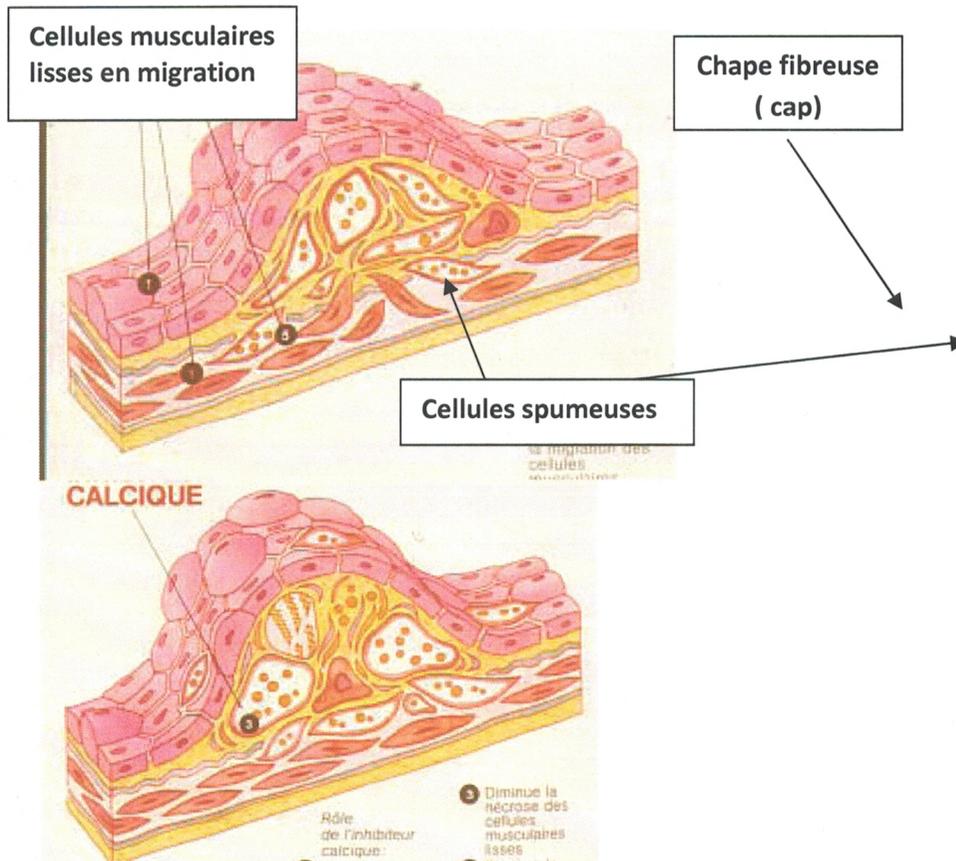
La première étape du processus inflammatoire de l'athérosclérose est la dysfonction endothéliale



Les conséquences de l'inflammation sont l'accumulation de lymphocytes T et de macrophages dans la paroi artérielle, la formation de cellules spumeuses, des modifications de la perméabilité endothéliale et des modifications de l'adhésivité plaquettaire.

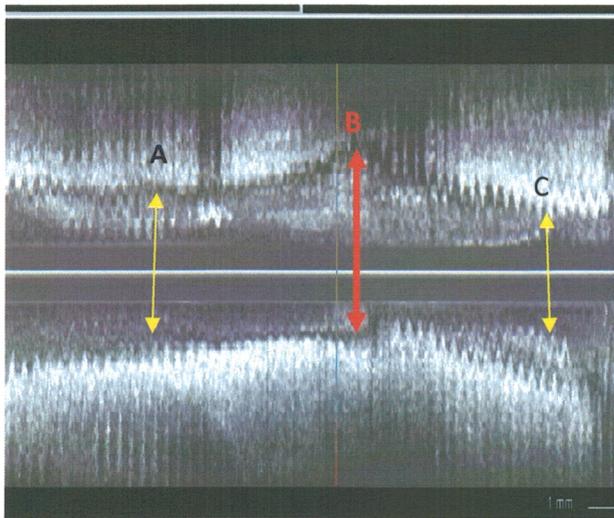
Etape 04: cœur lipidique et cap :

1. Les lipides de la plaque se regroupent pour former le cœur lipidique.
2. Parallèlement, les cellules musculaires lisses ayant migré dans l'intima se regroupent entre le cœur lipidique et l'endothélium pour former la chape fibreuse (cap) qui va isoler le cœur lipidique de la lumière de l'artère (rôle de facteurs de croissance PDGF).
Participation de la matrice extracellulaire (fibres de collagène, élastine).

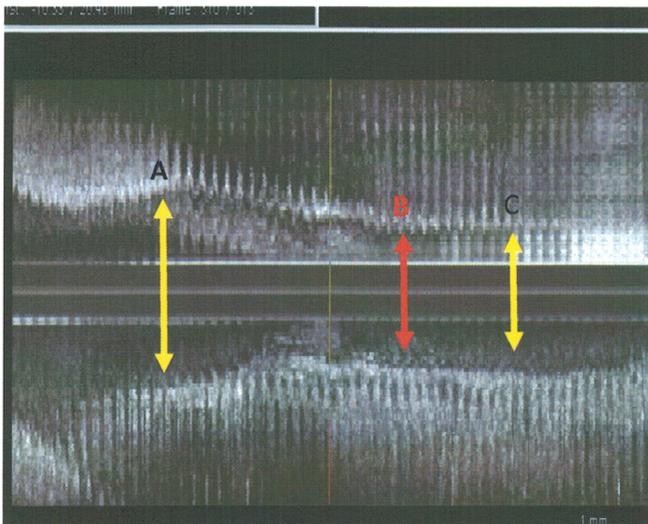


Evolution de la plaque athéromateuse Non compliquée, type 5 (1) :

1. Le développement de la plaque athéromateuse se fait vers « l'extérieur » et respecte initialement la lumière vasculaire = **remodelage positif**
2. Un remodelage négatif correspond à une « **constriction** » de l'artère, réalisant une sténose de la lumière avec un volume de plaque peu important.



*Diamètre $B > A$ et $B > C$
= Remodelage positif*



*Diamètre $B < A$ et $B = C$
= Remodelage négatif*

5. Anatomopathologie :

5.1. Lésions initiales pré-athéroscléreuses :

5.1.1. Macrophages spumeux isolés :

-le nombre de macrophages présents dans la couche superficielle du sous endothélium augmente dès la première année de la vie. Certains se chargent de vésicules de lipides et deviennent des « cellules spumeuses ». Il n'y a à ce stade aucune modification morphologique de la lumière artérielle et aucun lipide dans les cellules musculaires lisses ni dans l'espace extra cellulaire.

5.1.2 : Stries lipidiques :

- Elles apparaissent très tôt, dès l'enfance au niveau l'aorte thoraco-abdominale et à partir de l'adolescence au niveau des artères coronaires .ces stries, parallèles au flux sanguin se présentent comme de petites saillies linéaires de couleur jaune beurre.

- Histologiquement elles correspondent à des macrophages, à des cellules spumeuses et à des dépôts extra cellulaires de lipides provenant des cellules spumeuses mortes, ces lésions s'étendant vers les couches profondes sous-intimales. L'endothélium est toujours intact et il n'y pas de réaction inflammatoire interstitielle.les stries lipidiques n'évoluent pas obligatoirement vers la formation d'une plaque athéroscléreuse.

5.2. Plaque d'athérosclérose non compliquée :

5.2.1. Aspects anatomiques :

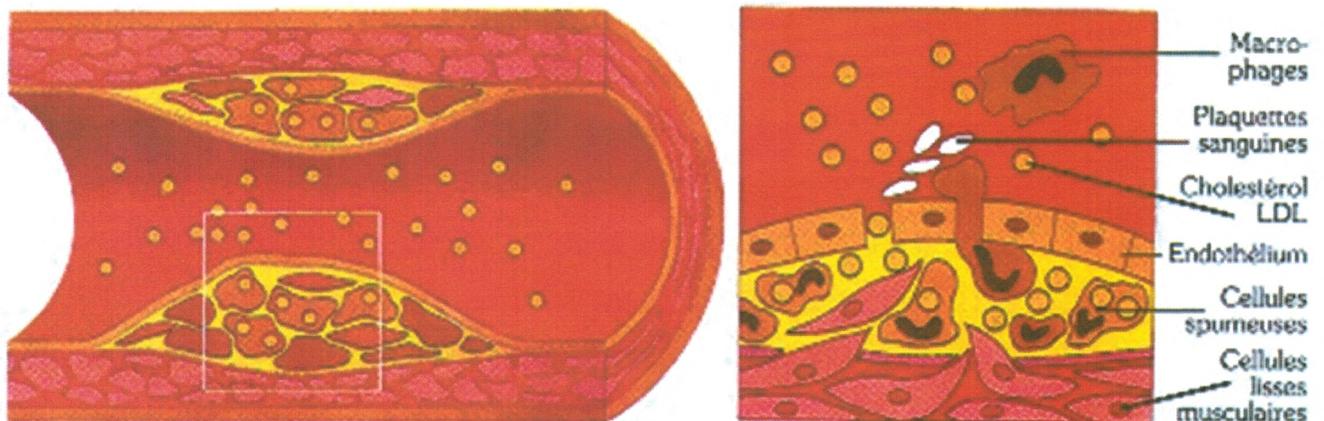
-le plaque d'athérosclérose se présente comme une saillie de couleur blanche ou jaune clair dans la lumière artérielle .Elle est recouverte d'un endothélium sain, sa taille est variable et elle peut confluer avec d'autres plaques pouvant ainsi occuper toute la circonférence de l'artère .cependant le plus souvent il persiste sur la circonférence une partie saine conservant une fonction vasomotrice au segment artériel.

-Au microscope, la plaque d'athérosclérose se présente comme un épaissement de l'intima et comprend 2 parties :

§ Un centre athéromateux ; composé de cellules spumeuses ainsi que de dépôts lipidiques extracellulaires et de débris cellulaires .les lipides représentent environ 60% du poids de la plaque et sont composés d'esters de cholestérol, de cholestérol libre et de phospholipides.

§ Une chape fibreuse entourant le centre athéromateux. Elle est composée de tissu collagène, de mucopolysaccharides, d'élastine et de fibrine ainsi que de cellules musculaires lisses. Il existe également entre la plaque et la média des infiltrats cellulaires inflammatoires.

-à un stade plus évolué la plaque comprend également des dépôts calcaires.



Athérosclérose – Stade avancé : rétrécissement des artères © prevention.ch

5.2.2 : Topographie :

-les lésions d'athérosclérose dominent au niveau bifurcation artérielles et des coudures. La localisation la plus précoce et la plus importante est l'aorte abdominale ou les lésions se situent essentiellement auprès de l'ostium des branches collatérales.

Les autres territoires artériels touchés sont :

- les artères coronaires en particulier dans leurs segments proximaux.
- les artères des membres inférieurs, iliaques, fémorales, poplités et tibiales.
- les artères carotides, sous clavières et vertébrales

5.3 : Plaque athéroscléreuse compliquée :

-la plaque d'athérosclérose évolue lentement et de façon irrégulière. Elle reste longtemps asymptomatique et son expression clinique correspond à des complications évolutives.

5.3.1 : Ulcérations :

-elles sont habituellement centrales sur les plaques calcifiées. la rupture de l'endothélium met en contact le sang avec les cellules musculaires lisses et le collagène.

Les plaquettes sont mobilisées vers le sous endothélium et libèrent des substances vasoconstrictrices. L'ensemble forme un point d'appel à la thrombose.

-le thrombus peut être totalement occlusif créant en aval une ischémie aigue et une nécrose si aucune circulation collatérale n'est présente.

-si le thrombus est partiel il va se rétracter, s'incorporer à la paroi, participant ainsi à la progression de la plaque d'athérosclérose.il peut également migrer dans la circulation réalisent une embolie artérielle dans le territoire d'aval.

-l'ulcération peut également être la source d'embolies de matériel athéromateux ou de cristaux de cholestérol.

5.3.2 : Hémorragies :

-elles résultent soit de la rupture de vasa vasorum dans la paroi artérielle, soit plus probablement de la pénétration de sang venant de la lumière artérielle à travers une ulcération. Elles entraînent une augmentation brutale de volume de la plaque rétrécissant la lumière artérielle. Au niveau de l'aorte, elle peut se propager selon un plan de clivage longitudinal à la jonction des tiers moyen et externe de la média, réalisant une dissection aortique

6. Notion de facteur de risque :

6.1. Préviation de risque cardiovasculaire :

Un facteur de risque ne représente pas obligatoirement une cause de l'athérosclérose et la présence d'un ou de plusieurs de ces facteurs ne permet pas de prédire de façon absolue la survenue d'une athérosclérose et de ses complications. Inversement certains individus développent une athérosclérose en l'absence des facteurs de risques actuellement identifiés. A noter cependant que pour les 3 principaux facteurs identifiés, **hypercholestérolémie, hypertension artérielle et tabac**, qui sont des paramètres quantitatifs, le risque augmente graduellement avec l'importance de l'anomalie ce qui permet de définir des populations à plus ou moins haut risque.

Par ailleurs les études épidémiologiques ont démontré que le cumul des facteurs a un effet non seulement additionnel mais multiplicateur sur le risque. Ainsi la présence de plusieurs facteurs de risque chacun étant à un niveau quantitativement faible peut être plus significative que la présence d'un seul facteur de risque à niveau élevé. Cette notion a permis également d'individualiser des populations à très haut risque.

Enfin les facteurs de risque n'influencent pas de même façon l'athérosclérose selon les territoires artériels. L'hypercholestérolémie et le tabac sont les facteurs les plus importants dans la maladie coronaire. L'hypertension artérielle est le facteur dominant concernant le risque vasculaire cérébral. Le tabac et le diabète sont les principaux facteurs de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs.

6.2. Facteurs de risque et prévention cardiovasculaire :

L'idée d'individualiser des facteurs de risque, avait pour but une tentative non seulement de préviation mais également de prévention des complications de l'athérosclérose. Même si cet effet de prévention lié à la correction des facteurs de risque ne peut être évalué de façon très précise, compte tenu de l'évolution parallèle des traitements curatifs des maladies cardiovasculaires, il est important et authentifié par des études d'intervention. Il explique une partie importante de la baisse de mortalité cardiovasculaire observée durant les deux dernières décennies dans les pays où ces mesures de prévention ont été favorisées. Cette prévention doit être par définition multifactorielle en sachant que des priorités pourront être établies en fonction de l'importance respective des différents facteurs de risque pour un sujet donné et selon qu'il s'agit d'une prévention primaire ou secondaire.

6. 2.1. Facteurs de risque constitutionnels :

Ces facteurs de risque ne peuvent être modifiés par une intervention médicale et n'ont qu'une valeur prédictive.

a. L'âge :

Les études anatomopathologiques ont montré que les lésions d'athérosclérose pouvaient commencer à se développer très précocement, avant l'âge de 20 ans, en particulier au niveau de l'aorte thoraco-abdominale. Cependant les complications proprement dites surviennent habituellement surtout au-delà de 50 ans. Les complications coronaires sont plus précoces que les complications cérébro-vasculaires. En fait si l'âge est indiscutablement un facteur de risque il l'est en grande partie par la durée de l'exposition aux autres facteurs.

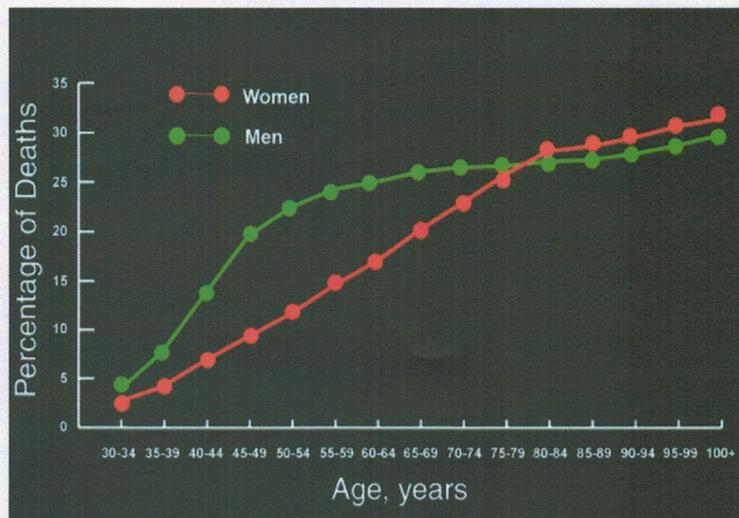
b. Le sexe masculin :

Les complications de l'athérosclérose surviennent plus précocement chez homme que chez femmes, en particulier pour l'athérosclérose coronaire. Avant 50ans l'athérosclérose est une maladie presque exclusivement masculine. Le pourcentage de femmes atteintes augmente seulement à partir de 60 ans et la mortalité cardiovasculaire des femmes ne rejoint celles des hommes qu'à 75 ans.

Cette protection relative des femmes semble liée aux estrogènes naturels qui influencent favorablement la formule lipidique avec une concentration élevée de HDL cholestérol chez la femme entre la puberté et la ménopause. Une ménopause précoce naturelle ou chirurgicale représente en elle-même un facteur de risque chez la femme.

L'hormonothérapie substitutive chez la femme ménopausée semble assurer une protection vis-à-vis de l'athérosclérose coronaire, mais il n'y a pas d'étude randomisée permettant actuellement de généraliser cette attitude. Si une estrogénothérapie est instituée elle doit être réalisée en association avec des progestatifs pour ne pas augmenter le risque de cancer du corps utérin. Cette hormonothérapie est déconseillée chez les femmes ayant un risque important de cancer du sein.

A l'inverse les estrogènes de synthèse utilisés pour la contraception estrogestative augmentent le risque de complications cardiovasculaires par thrombose. Ce risque est particulièrement net chez la femme fumeuse chez laquelle l'utilisation de la pilule estroprogestative est fortement déconseillée. Ces complications de thrombose sont liées à une augmentation de certains facteurs de coagulation et à une diminution de l'antithrombine III.



Décès cardiovasculaires en fonction de l'âge et du sexe: surmortalité masculine dans les tranches d'âge 30-70

c. L'hérédité :

Son rôle est indiscutable et parfaitement illustré par certaines familles touchées par des complications cardiovasculaires précoces autour de la cinquantaine.

Il est difficile de savoir ce qui revient directement à un facteur génétique et ce qui revient à la transmission des habitudes alimentaires et du mode de vie. La plupart de ces familles à risque élevé sont en fait atteintes d'hyperlipidémie familiale, essentiellement hypercholestérolémie essentielle de type IIa et hyperlipidémie mixte de type IIb . il existe également une corrélation nette entre le niveau de pression artérielle des parents et celui des enfants. Enfin une étude récente a montré un lien entre le gène codant pour une concentration élevée de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et le risque d'infarctus du myocarde.

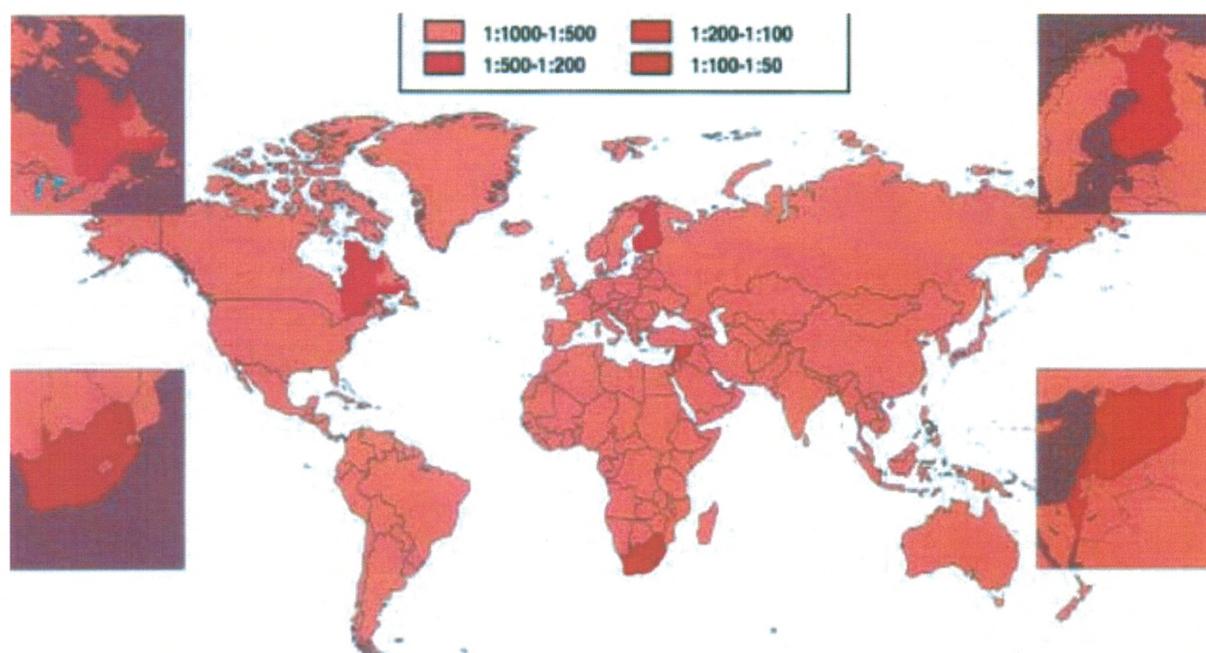
En pratique quotidienne, le facteur de risque héréditaire est recherché en documentant les antécédents familiaux d'accident coronaire précoce.

6.2.2. Facteurs de risque accessibles à une prévention :

Ces facteurs sont essentiellement : **les dyslipidémies, le tabac et l'hypertension artérielle**. Le **diabète**, la **surcharge pondérale** et la **sédentarité** font également partie de ces facteurs. Même s'ils ne sont pas habituellement inclus dans les facteurs de risque de l'athérosclérose, **les facteurs de thrombose** interviennent de façon importante dans l'évolution des complications. Ils méritent à ce titre de figurer ici, d'autant plus que certains d'entre eux accessibles à des mesures de prévention.

a. Les dyslipidémies :

a.1. Cholestérolémie :



Régions à prévalence nettement accrue de l'hypercholestérolémie familiale sont le Canada (partie francophone, immigrants français), l'Afrique du Sud (immigrants hollandais), la Syrie, le Liban, Israël et la Finlande.

Plusieurs études épidémiologiques à grande échelle, américaines (Framingham, MRIT) et française (Étude Prospective Parisienne) ont montré que le risque de mortalité cardiovasculaire augmente de façon exponentielle avec le taux sérique de cholestérol total. Par exemple dans l'étude MRFIT à partir de 2,64 g/l le risque est multiplié par 4 par rapport à celui des sujets qui ont une cholestérolémie à 1,80 g/l. cette relation est continue, des valeurs les plus basses jusqu'aux valeurs les plus élevées, sans seuil. Ceci incite en pratique courante à parler de taux souhaitables de cholestérolémie plutôt que de taux

normal. Cette relation entre cholestérolémie totale et mortalité cardiovasculaire est plus marquée chez l'homme que chez la femme et elle persiste chez le sujet âgé.

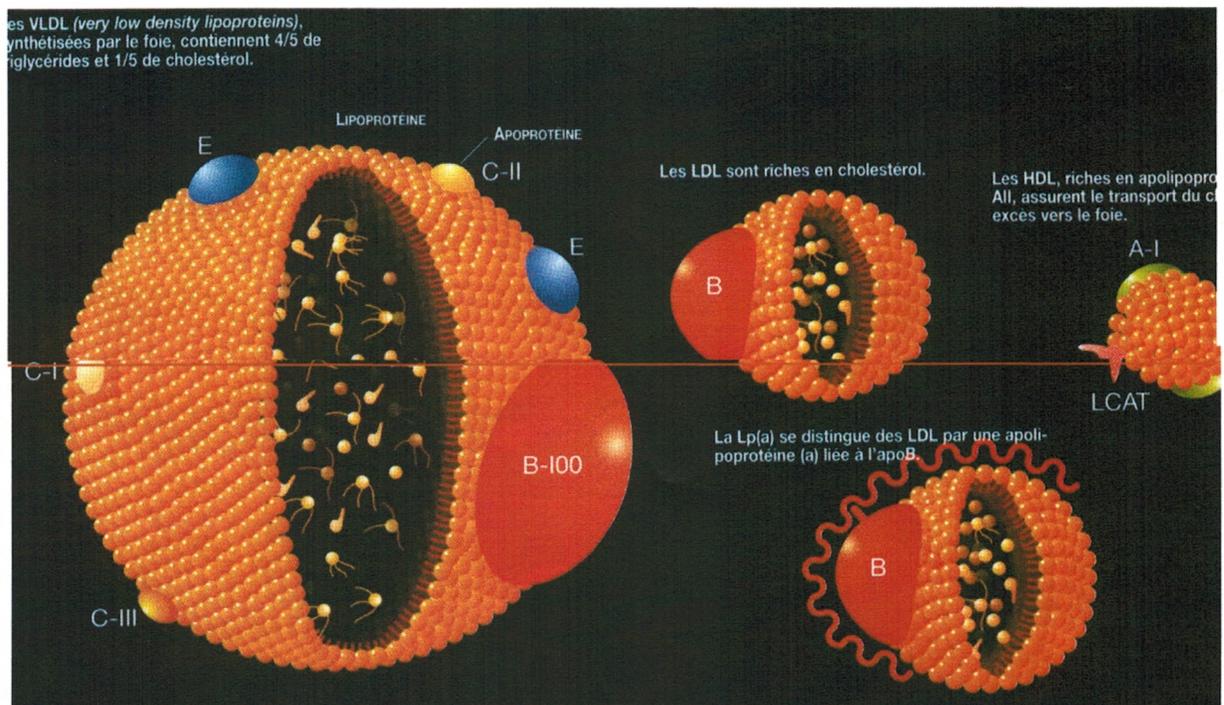
Les études internationales ont montré que cette relation est universelle. Cependant il existe une dispersion importante de l'incidence des cardiopathies ischémiques entre les populations ayant des taux de cholestérol comparables. C'est le cas en particulier de ce qu'il est convenu d'appeler le « paradoxe français ». La France est l'un des pays ayant la mortalité par cardiopathies ischémiques la plus basse alors que la cholestérolémie moyenne de la population est comparable à celle d'autres pays ayant une mortalité par cardiopathies ischémiques importante. Ce paradoxe encore incomplètement expliqué, pourrait être lié à un phénomène protecteur vis-à-vis de l'effet athérogène du cholestérol. Celui-ci pourrait être représenté par l'alimentation riche en fruits et légumes qui contiennent des anti oxydants permettant d'éviter la transformation des LDL en LDL oxydées.

Le même type de relation existe entre la cholestérolémie totale et l'incidence des accidents coronariens. Dans l'étude Prospective Parisienne, l'incidence annuelle des cardiopathies ischémiques est de 2,5 pr1000 chez les sujets ayant une cholestérolémie inférieure à 2g/l et de 9,8 pr1000 chez ceux ayant une cholestérolémie supérieure à 2,6g/l. les différents études épidémiologiques estiment que l'augmentation du risque de cardiopathie ischémique est de 3% pour une élévation du taux de cholestérol de 1 %.

Ces études montrent par contre une augmentation relative de la mortalité totale pour les cholestérolémies les plus basses, inférieures à 1,60 g/l. Ce fait est encore mal expliqué. Plusieurs études montrent un taux de cancer plus élevé parmi les sujets ayant les cholestérolémies les plus basses. Il n'est cependant pas démontré qu'un taux bas de cholestérol puisse favoriser la survenue de cancers. Il est plus probable que cette baisse de la cholestérolémie représente un marqueur précoce d'un état cancéreux encore non symptomatique.

a.2. Lipoprotéines :

La répartition des taux de cholestérolémie totale se faisant dans la population selon une courbe de Gauss, un nombre important de cardiopathies ischémiques surviennent chez des sujets ayant des cholestérolémies modérément élevées. Ainsi le pouvoir prédictif de la cholestérolémie totale à l'échelon individuel apparait insuffisant.



Différents types de lipides circulants

L'étude des lipoprotéines permet d'affiner l'évaluation du risque :

-les lipoprotéines de basse densité (LDL) sont formées de l'apoprotéine B et de cholestérol. Comme pour la cholestérolémie totale il existe une relation positive continue entre la concentration des LDL et l'incidence des cardiopathies ischémiques.

Les LDL ne sont pas directement dosables. Leur taux est calculé par la formule de Friedewald : $\text{LDL cholestérol} = \text{cholestérol total} - \text{HDL cholestérol} - \text{triglycérides}/5$.

-les lipoprotéines de haute densité (HDL) peuvent être dosées directement. De nombreuses études épidémiologiques ont montré une relation inverse entre le taux de HDL et la mortalité par cardiopathie ischémique. Il s'agit également d'une relation continue sans valeur seuil, indépendante des autres facteurs de risque et présente aussi bien chez l'homme que chez la femme. L'analyse de 4 grandes études prospectives montre qu'une augmentation de 1mg/dl du taux de HDL est associée à une diminution du risque de cardiopathie ischémique de 2% chez l'homme et de 3% chez la femme. Le rôle respectif des sous fractions HDL 2 et HDL 3 dans cet effet protecteur n'est pas clairement déterminé.

Cet effet antiathérogène serait expliqué par le rôle d'épuration des HDL rarement vers le foie le cholestérol non utilisé pour les synthèses cellulaires, évitant ainsi l'accumulation de cholestérol dans les parois vasculaires.

A noter que le taux de HDL est augmenté par une consommation modérée d'alcool, une activité physique régulière et est abaissé par le tabac. Il existe également une relation négative entre la concentration de HDL et celle des triglycérides.

Le dosage de HDL est particulièrement intéressant :

-Lorsqu'il existe une pathologie coronaire sans facteur de risque apparent y compris avec une cholestérolémie totale normale, car la baisse isolée des HDL représente un facteur de risque indépendant.

-lorsque la cholestérolémie est moyennement élevée entre 2,3 et 2,7g/l. cette élévation peut en effet être liée à la seule augmentation du taux de HDL et ne nécessite dans ce cas aucune intervention thérapeutique.

Le taux de HDL est considéré comme bas s'il est inférieur à 0,35 g/l chez l'homme et inférieure à 0,42 g/l chez la femme. A noter que pour être fiable ce dosage doit être réalisé par précipitation et non par électrophorèse.

a.3. Apolipoprotéines :

Il a été un moment proposé pour des raisons de simplification technique, de doser les apolipoprotéines, l'apolipoprotéine A I reflétant le HDL cholestérol et l'apoprotéine B reflétant le LDL cholestérol. Cette partie des lipoprotéines participe directement au transport des lipides, aux interactions avec les récepteurs cellulaires et à la régulation de l'activité enzymatique du métabolisme des lipides.

En fait actuellement en raison du manque de fiabilité des méthodes de dosage, il est préférable de se référer au HDL cholestérol et de réserver les dosages des apolipoprotéines aux laboratoires spécialisés.

a.4. Lipoprotéine (a) (Lp (a)):

L'élévation du taux de lipoprotéine (a) est associée à une élévation de risque de cardiopathie ischémique (présence de sténoses coronariennes, infarctus du myocarde). Il s'agit d'un facteur de risque indépendant des autres modifications lipidiques et qui n'est influencé ni par le sexe ni par les traitements hypolipémiants. Son mécanisme d'action athérogène est encore mal connu. Il semble, étant donné une certaine analogie structurelle de la molécule avec le plasminogène, que la lipoprotéine (a) puisse avoir un rôle prothrombotique.

Son dosage est du ressort des laboratoires spécialisés.

a.5. Triglycérides :

Le rôle des triglycérides dans l'athérosclérose est probable. Il existe une relation entre le taux de triglycérides et le risque de cardiopathie ischémique mais cette relation disparaît dans un certain nombre d'études lorsque l'on tient compte du taux de HDL, celui-ci d'autant plus bas que le taux de triglycérides est élevé.

Cependant certaines études leur confèrent un rôle dans l'athérogénèse à la faveur de l'accumulation post prandiale de remnants de VLDL et de chylo microns riches en triglycérides qui pourraient transformer les macrophages en cellules spumeuses. Les triglycérides peuvent également intervenir par des modifications de l'hémostase. Il a été montré une corrélation entre le taux de triglycérides et le facteur VII ainsi que l'inhibiteur de l'activateur de plasminogène. C'est l'élévation post prandiale des triglycérides 6 à 8h après un repas enrichi en graisses qui serait le meilleur indice prédictif.

b. Le tabac:

b.1. Facteur de risque majeur de complications de l'athérosclérose :

Le tabagisme ou la cigarette augmente l'incidence des cardiopathies ischémiques de façon proportionnelle à la quantité de tabac fumée par jour (nombre de cigarettes/jour) mais également à la quantité de tabac fumée dans la vie (exprimée en paquets/années= nombre de paquets/jours × par le nombre d'années de tabagisme). Le risque est plus important en cas d'inhalation de la fumée, mais 95pr 100 des fumeurs de cigarettes inhalent la fumée. Ce risque est identique avec les cigarettes dites « légères ». ce risque est universel et touche autant les femmes que les hommes.

L'Etude Prospective Parisienne a montré que le risque relatif de cardiopathie ischémique est multiplié par 3,7 par rapport au non fumeur pour une consommation de plus de 10 cigarettes/jour. Il est multiplié par 5 en ce qui concerne le risque d'infarctus du myocarde et de mort subite. Le risque relatif d'angine de poitrine est par contre augmenté de façon moins importante.

Chez les sujets ayant déjà présenté un infarctus le risque de récurrence est multiplié par 2 à 4,4 en cas de poursuite du tabagisme. Le tabagisme semble également être un facteur pronostique de l'évolution de la fonction ventriculaire gauche après infarctus du myocarde. La poursuite du tabagisme intervient enfin dans le pronostic des patients ayant bénéficié d'un pontage aorto coronaire.

L'atteinte des axes artériels des membres inférieurs et de l'aorte est très fortement dépendante du tabagisme, au point que l'artériopathie oblitérante des membres

inférieurs est très rare chez un non fumeur en dehors du diabète. Cette corrélation est retrouvée tant en ce qui concerne l'apparition des lésions que leur aggravation.

Une relation entre tabagisme et accidents vasculaires cérébraux apparaît également dans des études épidémiologiques avec un risque multiplié par 2 à 3 selon l'importance du tabagisme.

Comme pour les autres facteurs de risque, l'association avec un ou plusieurs autres facteurs (hypertension artérielle, dyslipidémie, diabète) accroît de façon très importante le risque de complication.

La femme jeune a longtemps été considérée comme non concernée par la maladie coronaire. L'augmentation récente et importante du tabagisme féminin a modifié cette situation. La protection relative que leur confère leur statut hormonal jusqu'à la ménopause ne les met pas à l'abri des dangers du tabagisme. Le risque de survenue de complication coronaire chez la femme jeune est jusqu'à 20 fois plus important chez celles qui fument le plus que chez celles qui ne fument pas. Il faut insister également sur le risque considérable de l'association tabagisme et contraception estroprogestative qui doit être très fermement déconseillée.

Actuellement, parmi les 60 000 décès considérés comme directement liés au tabac en France, 13 000 soit environ 25% sont dus à une cardiopathie ischémique. Il ne faut pas oublier à côté de ce risque cardiovasculaire le risque cardiologique qui a connu depuis trentaine d'années une progression spectaculaire parallèlement à l'augmentation de la consommation de tabac. La démonstration est particulièrement convaincante dans le cas du tabagisme féminin. En effet, alors qu'en 1950 le cancer du sein était 7 à 2 fois plus fréquent que le cancer du poumon, actuellement dans plusieurs pays industrialisés le cancer du poumon est la principale cause de mortalité par cancer chez la femme.

b.2. Mécanismes de la toxicité cardiovasculaire du tabac :

Les mécanismes physiopathologiques expliquent la toxicité cardiovasculaire du tabac ne se limitent pas à son rôle athérogène :

- Effets sur les parois vasculaires :

Les composants du tabac provoquent des lésions cellulaires endothéliales, soit par un effet toxique direct, soit par une toxicité immunologique des glycoprotéines libérées par la combustion du tabac. Expérimentalement l'inhalation de la fumée du tabac et l'administration de monoxyde de carbone augmentent la perméabilité des parois artérielles vis-à-vis des lipides et favorisent la prolifération des cellules musculaires lisses. L'ensemble de ses effets favorise l'athérosclérose.

- Effets sur le métabolisme lipidique :

Le profil lipidique du fumeur peut également en partie expliquer le risque athérogène du tabac. Plusieurs études ont montré une baisse significative du taux de LDL chez les fumeurs. Cet effet du tabac sur le profil lipidique peut apparaître pour des consommations modérées de tabac et est réversible. Le taux de triglycérides est également augmenté chez les fumeurs.

- Effet thrombogènes :

Le tabac est un puissant facteur thrombogène. L'intoxication tabagique chronique entraîne une augmentation des éléments figurés du sang (leucocytes et globules rouges) et donc la viscosité sanguine. Il existe une corrélation parfaitement démontrée dans plusieurs études entre le tabagisme et l'augmentation du taux de fibrinogène aussi bien chez l'homme que chez la femme. Or l'augmentation du taux de fibrinogène est un facteur prédisposant important de cardiopathie ischémique. Le tabac augmente l'agrégation et l'adhésivité plaquettaire, effet probablement lié aux lésions endothéliales. Il a été constaté également une augmentation de la production de thromboxane A II et une augmentation du taux de bêta thromboglobuline. Toutes ces modifications hématologiques concourent au risque d'accident de thrombose aiguë qui représente la manifestation essentielle des complications vasculaires du tabagisme.

- Effets sur la vasomotricité artérielle :

Plusieurs études ont montré que la nicotine inhibe la production endothéliale de prostacycline, puissant vaso dilateur et inhibiteur de l'agrégation plaquettaire, et augmente la synthèse par les plaquettes du thromboxane A II, agent vasoconstricteur et agrégant plaquettaire. Ces modifications du métabolisme des prostaglandines, associées à l'effet vasoconstricteur d'origine neuro hormonale et adrénergique, expliquent la possibilité de survenue d'un spasme artériel. Cet effet spastique du tabac est parfaitement démontré au niveau des artères coronaires.

- Effets hémodynamiques :

La nicotine entraîne une libération de catécholamines augmentant la fréquence cardiaque et la pression artérielle systolique donc les besoins myocardiques en oxygène. Par ailleurs cette stimulation adrénergique élève les résistances coronaires. Enfin l'élévation du taux de carboxyhémoglobine diminue les capacités de transport de l'oxygène vers les tissus et donc l'aptitude à l'effort. Ces effets hémodynamiques peuvent être à l'origine de complications aiguës chez les sujets présentant déjà des lésions athérosclérotiques coronaires.

- Effets arythmogènes :

Dans les études expérimentales la fumée de cigarette augmente l'automatisme cardiaque et diminue le seuil de fibrillation ventriculaire. Cet effet arythmogène pourrait en partie expliquer l'augmentation du risque de mort subite chez le fumeur.

b.3. Tabagisme passif :

Il est démontré depuis peu sur des données expérimentales et des études épidémiologiques, que le tabagisme passif, autrement dit être exposé à la fumée du tabac sans être soi-même fumeur, augmente le risque de complication cardiovasculaire. Le risque d'infarctus du myocarde et de décès par cardiopathie ischémique chez les non fumeurs vivant avec des fumeurs est augmenté d'environ 30%. Les études les plus importantes ont montré un effet dose-réponse significatif. Même si les estimations alarmistes sur le tabagisme passif peuvent être critiquées en raison en particulier de la difficulté de la mesure de l'exposition, il n'en reste pas moins qu'il s'agit d'une réalité méritant une attention particulière dans les mesures de prévention et justifiant pleinement les mesures récentes prises pour limiter l'exposition des non fumeurs.

c. Hypertension artérielle (HTA):

-l'HTA intervient dans les complications cardiovasculaires par deux mécanismes :

- *d'une part en favorisant les complications mécaniques comme l'insuffisance cardiaque, les accidents vasculaires cérébraux hémorragiques et la dissection aortique.

- *d'autre part en participant au développement de l'athérosclérose au niveau des gros vaisseaux et des artères de moyen calibre. L'action hémodynamique de l'HTA semble déterminante, l'athérosclérose ne se développant que dans les régimes circulatoires à haut pression. En l'occurrence les artères pulmonaires ne sont le siège de lésions athérosclérotiques qu'en cas d'HTA pulmonaire

-Il existe une relation linéaire entre le niveau de pression artérielle et le risque de survenue de complication cardiovasculaire, tant en ce qui concerne la pression artérielle systolique (PAS) que la pression artérielle diastolique (PAD), et l'importance relative du risque de la PAS augmente avec l'âge, Cette relation entre HTA et risque cardiovasculaire est universelle et concerne aussi bien les hommes que les femmes.

-Les complications concernent essentiellement la pathologie vasculaire cérébrale mais également la pathologie coronaire. À noter qu'à ce niveau l'athérosclérose n'est pas le seul élément déterminant de la survenue de complications cardiovasculaires. L'HTA entraîne en effet une hypertrophie ventriculaire gauche qui représente un facteur de

risque indépendant de cardiopathie ischémique chez l'hypertendu. Cette hypertrophie ventriculaire gauche peut être à l'origine d'une réduction de la réserve coronaire, une ischémie d'effort et de troubles du rythme ventriculaires. Sa mise en évidence chez un hypertendu par l'électrocardiogramme ou l'échocardiographie représente un élément d'appréciation complémentaire du risque cardiovasculaire.

d. Le diabète:

-le diabète sucré est un facteur de risque vasculaire à deux titres :

*par le risque de microangiopathie diabétique spécifique du diabète se traduisant essentiellement au niveau de l'œil par une rétinopathie, au niveau des reins par une glomérulopathie et au niveau des nerfs périphériques par une neuropathie. Pour la rétinopathie et la glomérulopathie l'association d'une HTA est un facteur très aggravant.

-Bien que la glycémie à jeun normale soit inférieure à 1,15g/L, le risque de microangiopathie diabétique est faible si la glycémie à jeun n'est pas supérieure à 1,40g/l. Ce taux de glycémie de 1,40g /l est actuellement retenu au niveau international pour parler de diabète s'il est constaté à 2 reprises, le dosage étant effectué à jeun, par la méthode enzymatique à la glucose oxydase, sur plasma veineux. Le diagnostic de diabète est également retenu sur une glycémie post prandiale supérieure à 2g /l, 90 mn après la fin d'un repas ou 2 heures après le début d'un repas (la normale est inférieure à 1,40g/l avant 50ans et on parle d'intolérance aux hydrates de carbone entre 1,40 et 2g/l)

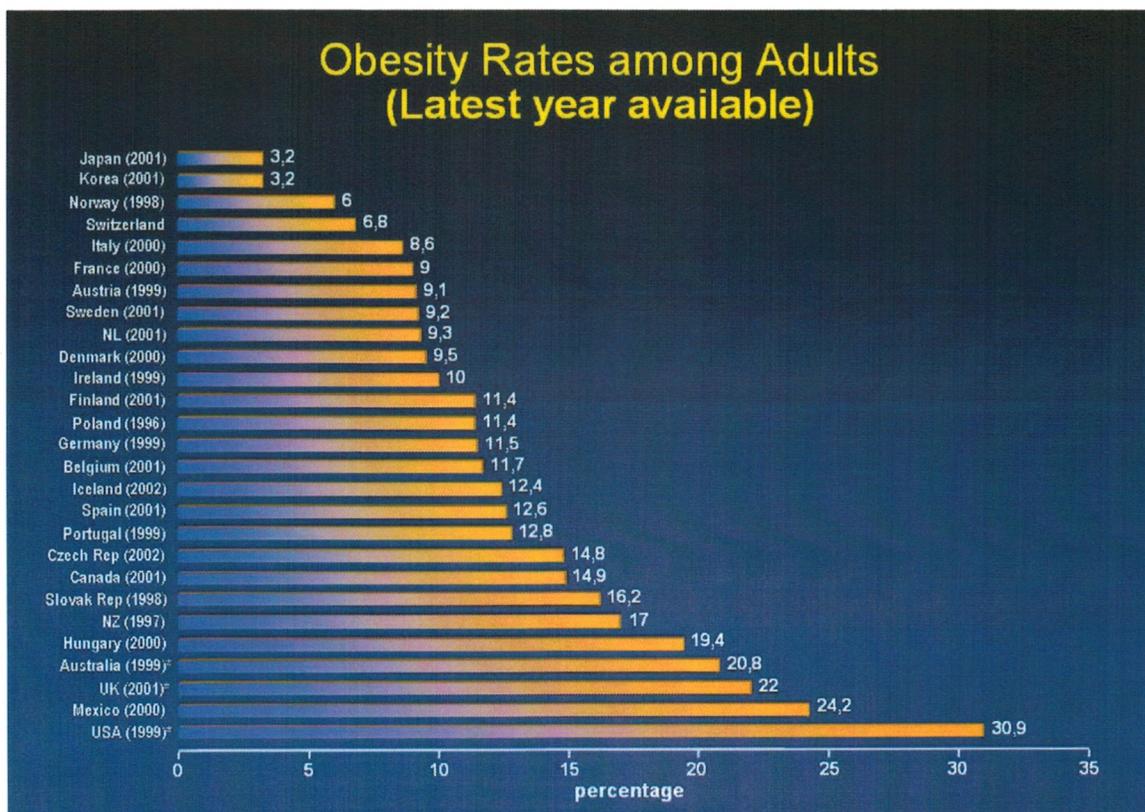
-le diabète est également un facteur d'accélération du développement de l'athérosclérose. Les lésions sont plus précoces, plus sévères et plus diffuses. La femme diabétique non ménopausée perd sa protection naturelle contre l'athérosclérose.

Chez le diabétique le risque d'infarctus est multiplié par 2 chez l'homme, multiplié par 3 chez la femme et le risque mortel de ces infarctus est multiplié par 2 à la phase aigüe et dans la première année. Les accidents vasculaires cérébraux sont également plus fréquents et plus graves. Le risque d'artériopathie des membres inférieurs est multiplié par 4 à 5 et 50% des amputations concernent des artériopathies diabétiques. Malgré cette augmentation indiscutable du risque cardiovasculaire il n'existe cependant pas de corrélation directe entre le niveau de la glycémie et le risque. D'autre part mise à part pour les lésions distales, il n'y a pas de corrélation démontrée entre l'équilibration correcte d'un diabète et la prévention des complications cardiovasculaires. Par contre l'association avec d'autres facteurs est un point important. Ainsi 30 à 40% des diabétiques sont hypertendus. L'association avec le tabagisme est redoutable surtout au niveau des membres inférieurs. Les troubles lipidiques sont fréquemment associés (hyperlipidémie

mixte IIb et hypertriglycéridémie endogène de type IV) Ainsi les mesures de préventions doivent concernées simultanément tous les facteurs de risques.

e. La surcharge pondérale:

La surcharge pondérale de type androïde est un facteur de risque cardiovasculaire indépendant. La distribution de la surcharge pondérale est importante avec un risque accru de cardiopathie ischémique pour les obésités tronculaires et abdominales. Elle est par ailleurs volontiers associée à une hypertension artérielle, une hypercholestérolémie, une insulino résistance et à un taux bas de HDL. Ces associations renforcent de façon importante le risque lié à la surcharge pondérale elle même.



Progression très importante de la surcharge pondérale dans l'ensemble du monde. Le pourcentage d'obèses (BMI >35) est de 9% en France et atteint 30% aux USA

f. La sédentarité:

Il existe une relation entre la sédentarité et le risque cardiovasculaire, indépendante des autres facteurs de risque. Le risque d'infarctus du myocarde est pratiquement deux fois plus important chez les individus sédentaires que chez les individus non sédentaires. Le risque de récurrence d'infarctus est moins important chez les sujets suivant un programme de réadaptation physique.

Parmi les éléments favorables liés à l'activité physique l'ont peut noter une élévation du HDL cholestérol. Il est possible que le bénéfice lié à une activité physique régulière, de type sportif, soit également en rapport avec une meilleure hygiène de vie générale influençant de façon favorable l'ensemble des facteurs de risque.

g. Le stress:

Le stress libère de l'adrénaline qui provoque des spasmes sur les artères. Lorsque le stress se répète trop souvent, il peut induire une hypertension artérielle (HTA) et des spasmes artériels répétés qui "usent" le système artériel et favorisent l'athérosclérose.

h. Les facteurs hématologiques:

Ils interviennent dans la formation de la plaque d'athérosclérose et dans son évolution. Ils ont un rôle en particulier fondamental dans la survenue des complications évolutives. Non systématiquement recherchés en pratique courante, ces facteurs méritent d'être étudiés chez les sujets chez lesquels les facteurs de risques classiques sont absents ou mineurs.

Peuvent être considérés comme facteur de risque les anomalies hématologiques représentant une augmentation du risque de thrombose. C'est le cas :

*Du fibrinogène : Il est augmenté chez le fumeur ce qui participe à l'effet thrombogène du tabac. Par ailleurs plusieurs études montrent qu'il s'agit d'un facteur de risque indépendant d'infarctus du myocarde.

*Du nombre d'éléments figurés du sang en particulier du nombre de globules blancs et de l'hématocrite en sachant que ceux-ci sont également en partie dépendant du tabac.

*Du nombre et de la fonction des plaquettes.

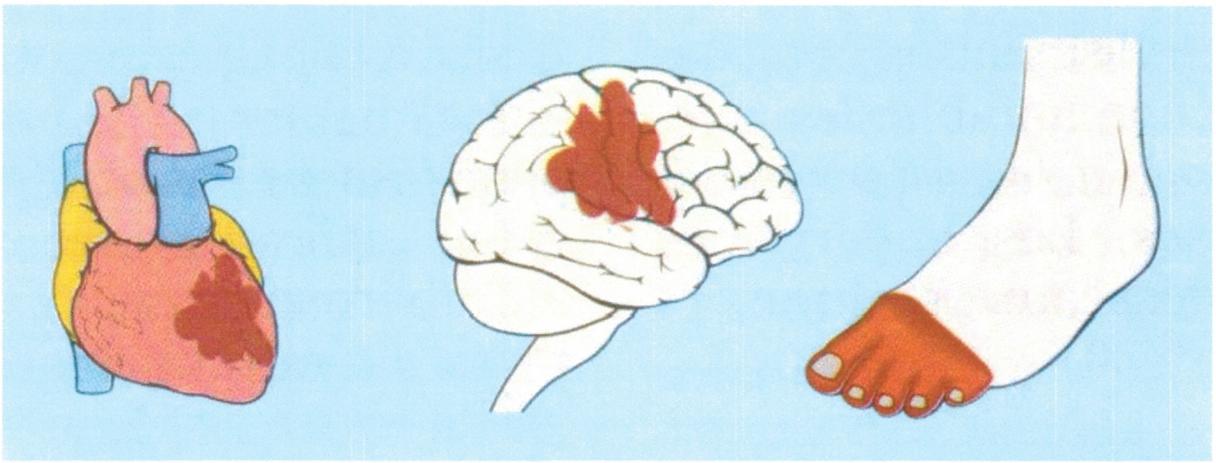
*Du taux de certains facteurs de coagulation dont le facteur VII et le facteur V on Willebrand.

*Enfin du taux de la lipoprotéine (a), qui du fait de sa structure biochimique voisine du plasminogène à un rôle déterminant dans le processus de thrombose et est fortement corrélé au risque d'accident coronaire.

7-Les complications de l'athérosclérose :

7.1. Les lésions vasculaires :

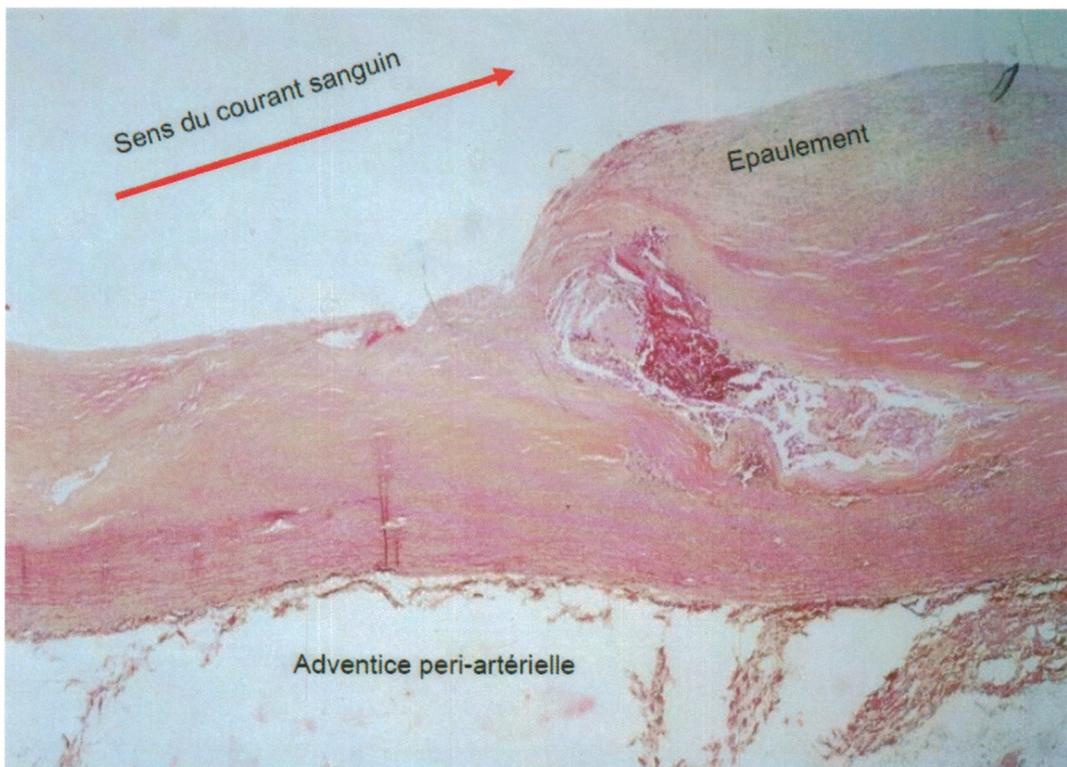
Les lésions des vaisseaux artériels et leurs conséquences viscérales sont la grande cause de mortalité dans le monde occidental; ces lésions sont essentiellement **des sténoses et oblitérations**, responsables **d'une ischémie***, et la cause de ces sténoses est principalement l'athérosclérose.



7.1.1. Sténose :

Une plaque peut augmenter de volume jusqu'à dépasser les capacités compensatrices du remodelage artériel. La lumière commence alors à se déformer :

La saillie de la plaque rétrécit peu à peu l'artère. Passé un certain degré de sténose (généralement supérieur à 75% du calibre originel de la lumière artérielle), l'écoulement du sang est perturbé et son débit ne peut plus augmenter en proportion des besoins de l'organe irrigué. La manière dont une sténose est tolérée est très variable d'une situation à l'autre. Un élément décisif est l'abondance et la qualité des circulations collatérales, mises en jeu par la dilation et même par le développement du réseau artériel secondaire local. Selon que ce système naturel de compensation est plus ou moins efficace, la même charge d'obstruction artérioscléreuse peut dans un cas ne provoquer aucune ischémie et dans un autre, au contraire, entraîner une **ischémie invalidante**.



7.1.2. Les ulcérations :

Jouent un rôle clé dans l'évolution de la lésion et la genèse des thromboses. L'ulcération est une fracture de la plaque avec rupture du revêtement endothélial et de la chape fibreuse. Son mécanisme est discutée .elle peut résulter :

a.)Des contraintes mécaniques et des tiraillements entre la plaque rigide et l'artère périphérique plus souple ;b) d'un processus d'ischémie chronique pouvant aboutir à un séquestre ulcéré ;c) de la rupture des microvaisseaux néoformés responsables d'un hématome intraplaque.la réparation se fait habituellement par organisation et ré-endothélialisation de thrombi muraux.

Les ulcérations peuvent être source d'embolies athéromateuses, formés de cristaux de cholestérol mêlés à des éléments fibrinoplaquettaires.les embolies sont habituellement distales et multiples, souvent infra clinique. Elles peuvent être à l'origine d'accidents ischémiques localisés parfois multiples. Elles peuvent être reconnues à l'examen d'une biopsie rénale ou cutané-musculaire. Surtout ces ulcérations constituent un point d'appel permanent pour l'agrégation plaquettaire et la thrombose.la fiabilité des techniques d'angiographie et d'échographie pour le diagnostic des plaques ulcérées a fait l'objet de discussions parfois contradictoires.

7.1.3. Rupture :

La fracture de la chape fibreuse d'une plaque de type IV ou Va, encore appelée ulcération ou fissuration, caractérise le type VI. la rupture de la plaque met en contact le sang circulant et la profondeur de la lésion ,avec des deux conséquences (Groupe B et C) :d'une part , du sang sous forte pression peut s'engouffrer dans la brèche pour former un hématome ,parfois volumineux , à l'intérieur de la plaque ; d'une autre part et surtout , le système d'hémostase interprète la rupture comme une plaie artérielle et ses mécanismes de colmatage s'enclenchent aboutissant à la formation d'un thrombus.

Les plaquettes qui s'agglutinent au niveau de la fracture sécrètent de puissantes substances qui contractent le muscle artériel et peuvent entraîner un spasme du vaisseau qui rétrécit plus encore la lumière.

Les conséquences d'une rupture de plaque sont variables. Dans le pire des cas , la masse de la plaque , celle de l'hématome et du thrombus , et l'action du spasme s'additionnent pour occlure l'artère. Si une circulation collatérale efficace ne s'était pas constituée auparavant (du fait d'une sténose préexistante) , le tissu dont l'irrigation dépend de l'artère occluse est brutalement privé de sang. L'ischémie aigue thrombique , si elle dure un temps suffisant, aboutit a la nécrose (infarctus) du tissu. Autre éventualité, le thrombus n'occlue pas l'artère au niveau de la plaque rompue, mais s'en détache pour former un embolie qui part occlure une artère d'aval et provoquer une ischémie aigue embolique. Heureusement, toutes les ruptures de plaque ne se soldent pas par une ischémie aigue. Le thrombus et l'hématome se stabilisent sans provoquer d'occlusion ni d'embolie. Le thrombus joue même alors le rôle bénéfique d'un pansement qui permet la guérison de la plaque rompue.

En un temps variable, allant de quelques semaines à quelques mois, la plaque cicatrise en incorporant le thrombus et l'hématome formés au moment de la rupture. Dans ce processus, la matière sanguine se métamorphose en matière artérioscléreuse .à l'issue du cycle, la plaque retrouve l'aspect qu'elle avait avant la rupture (plaque simple de type Va ou simple sténose) avec cette seule différence que son volume a augmenté en proportion de quantité de sang qui a été incorporé .La plaque « simple » (Va) est en fait une plaque compliquée qui a cicatrisé.

La rupture de plaque est donc au **cœur** non seulement des expressions aigues de l'athérosclérose, mais aussi de la progression des plaques. Malgré son importance stratégique dans la maladie, ses causes sont encore incertaines. Il y intervient dans la maladie, ses causes sont encore incertaines.

Il y intervient sans doute des phénomènes mécaniques (l'architecture de la plaque, contraintes hémodynamiques, mouvements imprimés à l'artère) et des phénomènes inflammatoires (digestion de l'armature fibreuse par les enzymes que produisent les cellules activées de la plaque). Le risque de rupture n'est pas nécessairement proportionné à la taille de plaque.

7.1.4. Calcification :

La calcification (type Vb) n'est une complication de l'athérosclérose qu'au sens morphologique. Les dépôts calciques siègent essentiellement dans la zone fibreuse de la plaque qui s'enrichit en calcium à mesure qu'elle vieillit.

Plutôt que d'un simple dépôt minéral, il s'agit d'une véritable ossification.

La signification pathologique de la calcification athérosclérose est incertaine. Témoin probable de l'inflammation chronique, son effet n'est pas nécessairement nuisible : en augmentant la rigidité des plaques, elle pourrait les rendre moins susceptibles de se rompre.

7.1.5. Anévrisme :

On discute encore beaucoup des liens existants entre l'athérosclérose et les anévrysmes artériels, avec deux points de vue opposés :

-L'anévrisme est une conséquence de l'athérosclérose, et à considérer essentiellement comme une exagération du processus de remodelage ; s'il dépasse son objectif et détermine un amincissement très accentué de la paroi artérielle, il peut en résulter un excès de distension, avec formation d'un anévrisme ;

La dilatation anévrysmale est le résultat d'une maladie de la paroi artérielle distincte de l'athérosclérose, mais souvent associée à elle (tant l'athérosclérose est banale) : un affaiblissement touchant la matrice de la média et diminuant sa résistance à la pression exercée par le sang : un défaut probablement inné des protéines fibreuses (élastine, collagènes) qui la constituent serait en cause.

7.2. Aspects topographiques :

7.2.1. Aorte :

L'aorte est un vaisseau élastique de gros diamètre, ce qui explique les deux complications majeures souvent observées : les thromboses pariétales, emboligènes, parfois obstructives et les anévrysmes avec leur risque de rupture. S'ajoute une complication plus rare : la dissection aortique. En fait les dépôts athéromateux aortiques sont assez

bien tolérés et la découverte d'aorte profondément lésés chez des sujets morts d'affections diverses est loin d'être rare.

Les plaques se situent au niveau de la crosse ascendante intra-péricardique sur le pourtour des artères coronaires, sur la cicatrice du canal artériel, à l'orifice des gros troncs, au départ des artères intercostales dans sa portion thoracique.

L'athérosclérose est généralement plus développée dans l'aorte abdominale, autour des orifices du tronc cœliaque, des artères mésentériques et rénales et surtout au dessous de celle-ci jusqu'à la bifurcation aortique .

c'est dans cette portion que les lésions sont les plus intenses, les plus anciennes , les plus mutilantes.les complications précitées apparaissent au niveau des plaques étendues , confluentes, ulcérées.

7.2.2. Troncs supra-aortiques :

Le terme de syndrome de la crosse aortique désigne les lésions sténosantes ou oblitérantes des troncs supra-aortiques dans leur segment thoracique, avec pour traduction clinique des phénomènes ischémiques plus au moins intenses dans les territoires brachio-céphaliques. Le plus évident est la diminution ou la disparition des pouls artériels des membres supérieurs et du cou.les lésions peuvent toucher un ou plusieurs troncs.

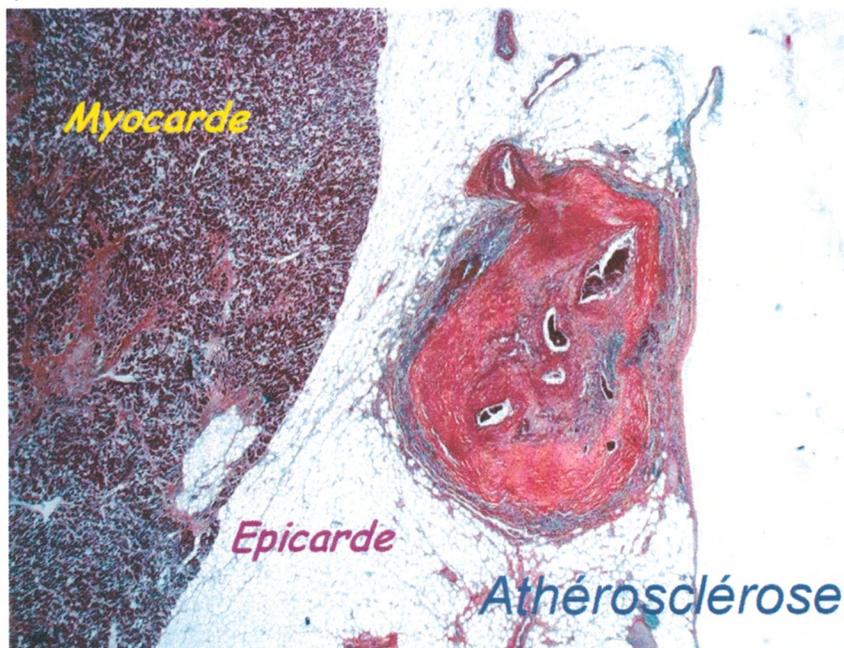
Isolée, la lésion reste souvent muette sur le plan clinique du fait des compensation par les autresvoies :ledétournement du sanfga destinée cérébrales lors d'efforsdes memebres supérieurs sont caractéristiques.le plus classique étant la vol sous-clavier.

7.2.3. Artères cérébrales :

L'axe vertébro-basilaire peut être touché en 3 points : l'ostium, le segment endocrânien de la vertébrale, le tronc basilaire. Comme pour les axes carotidiens, ce sont les lésions sténosantes mais peu souvent calcifiées.les importantes variations anatomiques et fonctionnelles des vertébrales et de leurs anastomoses expliquent la grande variabilité d'expression clinique. Pour le tronc basilaire les lésions décroissent au fur et a mesure que l'on s'éloigne de la confluence des vertébrales. Le dépôt lipidique est surtout ventral.ces artères de la base de l'encéphale sont évidemment rigides, parsemées de plaques jaunâtres, parfois calcifiés, souvent confluentes et très sténosantes au départ de l'artère sylvienne ; on retrouve ici, comme dans d'autres territoires de l'arbre artériel , l'apparition lipidique sur les vaisseaux les plus lésés par le vieillissement.

7.2.4. Coronaires :

C'est une des localisations les plus fréquentes de l'athérosclérose : elle atteint surtout l'homme dans la partie proximale des trois troncs principaux. ces dépôts sur une artère vieillie sont souvent visibles sur l'épicaarde. Ce sont des cordons sinueux ou rectilignes, indurés, rigides, blanchâtres ou jaunâtres par ordre de fréquence sont touchés le tronc coronaire antérieur, le tronc droit puis l'artère circonflexe. ces atteintes aboutissent a l'occlusion de la lumière, lentement par développement progressif d'une ou plusieurs plaques d'athérome de plus en plus sténosantes, ou subitement par thrombose fibrino-cruorique surajoutée. Elle a d'autant plus de chances de provoquer un infarctus qu'elle siège sur un plus gros tronc artériel, qu'elle est plus proximale (peu d'anastomoses sont alors possibles a partir des autres troncs coronaires), et qu'elle se développe plus rapidement. De plus les conséquences d'une occlusion sont aggravés par l'existence préalable d'autres occlusions. les lésions sont très diverses d'un sujet a l'autre, d'un tronc à l'autre. Elles sont proches de celles de l'aorte mais différent cependant par l'importance des thromboses associées , la rareté des anévrysmes, l'intensité de la fibrose d'accompagnement .en général des sténoses ne perturbent la réserve coronaire que lorsqu'elles ont atteint un degré d'au moins 50 à 75% de rétrécissement artériel. une longue phase silencieuse est donc souvent observée. On admet actuellement une conception dynamique de la sténose coronaire, marquée par deux accidents évolutifs parfois associés : l'apparition successive de thrombi muraux de la fragmentation des ces thrombi responsables de la migration d'emboles distaux dans les artères coronaires sous-épicaardiques et intramyocardiques.



7.2.5. Artères rénales et spléniques :

Elles présentent une atteinte souvent nette dans tout le trajet jusqu'aux parenchymes qu'elles irriguent, mais les lésions sont surtout marquées au voisinage de l'origine aortique. L'artère splénique peut être très sinueuse et très calcifiée. L'athérosclérose rénale peut rester latentes ou être à l'origine d'hypertension artérielle souvent associée à une insuffisance rénale progressive, si l'atteinte est bilatérale les sténoses du tronc de l'artère rénale ou de ses branches représentent la cause principale des hypertensions rénovasculaires et sont surtout observées chez l'homme après 50 ans. La sténose athéroscléreuse doit être différenciée de la dysplasie fibromusculaire (chez la femme surtout). la dissection de la paroi est possible.

7.2.6. Artères des membres inférieures :

Jusqu'à la tibiale exclue, les lésions des artères des membres inférieurs sont également sténosantes et les dépôts se font dans les zones exposées aux traumatismes hémodynamiques : bifurcation iliaque, canal hunter et poplitée haute, pincées ou pliées au cours des flexions du genou, crosse tibiale enjambant le ligament osseux. Ailleurs, les artères des membres inférieurs sont le siège des lésions très importantes de l'intima et de la limitante élastique interne, mais pratiquement sans dépôt athéromateux. Ce sont de simples lésions artérioscléreuses.

7.2.7. Artères pulmonaires :

Les artères pulmonaires élastiques sont surtout le siège d'une athéromatose lors d'hypertension dans la circulation pulmonaire mais il n'est pas exceptionnel de trouver des lésions, toujours discrètes et cantonnées aux bifurcations, chez les sujets de plus de 50 ans.

7.2.8. Localisations poly-artérielles :

Elles sont très fréquentes, comme le démontrent les données cliniques et anatomiques. L'enquête de Framingham a montré que 15 à 20% des patients présentant un symptôme en rapport avec une localisation athéromateuse possédant en réalité deux localisations majeurs. Le risque augmente avec l'âge. Ces associations ne se font pas au hasard mais il est difficile de savoir pourquoi : localisations coronaires et aorte abdominale ou carotidienne par exemple. la fréquence d'une localisation coronaire associée à une artériopathie de membres inférieurs est, nous pensons mal appréciée car l'expression artériopathie des membres est vague et trop souvent des lésions artérioscléreuses sont comprises comme athéromateuses. En fait, la fréquence des poly-artériels dans le cadre de l'athérosclérose est difficile à déterminer et est probablement sous estimée.

8-Progression et régression des plaques :

-les plaques peuvent croître de deux façons :

*Les premiers mécanismes de progression sont « internes » à la plaque :de dépôt lipidique et l'accumulation de tissu scléreux s'accroissent progressivement et régulièrement .

*Les seconds sont « externes » à la plaque :la lésion, devenue instable, rompt et parcourt un cycle menant à sa cicatrisation après incorporation du sang qui s'y accumulé, sous forme d'hématome et de thrombus ;ce second type procède par à-coups irréguliers.

-les deux modalités de progression sont combinées, mais leur importance respective dans l'histoire naturelle de l'athérosclérose est encore incertaine. Les tenants de l'incorporation comme puissant moteur évolutif des plaques dont le tout premier fut RoKitansky au milieu du XIXe siècle jugent que la stabilisation des plaques est l'objectif thérapeutique dominant de l'athérosclérose.

-L'analyse d'artériographies itératives a établi que le degré de sténose peut diminuer. Ce phénomène est plus rare que la progression et son amplitude est très modeste. Les agrandissements du calibre artériel correspondent pour une part non définie à une diminution de l'épaisseur des plaques. Il est en effet difficile de différencier la véritable régression, anatomique, des artifices techniques (relaxation du tonus artériel, minimes différences d'incidence radiographique entre les deux examens).

Les supports théoriques de la régression pourraient être la récession du dépôt lipidique, la rétraction du tissu fibreux, le remodelage de l'anneau artériel (élargissement compensateur) et l'organisation de thrombus et d'hématome (dans le cas où la première artériographie a porté sur une plaque en cycle d'instabilité) .Ralentir la progression des sténoses existantes et diminuer l'incidence de nouvelles sténoses semblent des objectifs plus réalistes qu'obtenir la régression.

9-Le diagnostic de l'athérosclérose :

Le diagnostic est basé sur les antécédents médicaux et familiaux, les facteurs de risque d'athérosclérose, l'examen physique et les tests diagnostiques.

9.1. Les antécédents médicaux et familiaux/ les facteurs de risque d'athérosclérose :

Le médecin va interroger le patient sur ses antécédents familiaux de maladies cardiaques, des problèmes circulatoires AVC et d'autres, et ses antécédents familiaux de cholestérol sanguin élevé. Il ou elle va poser des questions sur le tabagisme, l'exercice, la consommation d'alcool ou de certains médicaments et les symptômes de l'athérosclérose.

9.2. Examen physique de l'athérosclérose :

Au cours de l'examen physique de l'athérosclérose :

- Le médecin peut examiner les artères par un stéthoscope, tout bruit de chuintement anormal peut indiquer une plaque qui cause une mauvaise circulation sanguine.



- Le médecin recherchera par la palpation la présence des pouls périphériques.

9.3. Les tests diagnostiques :

En présence de symptômes pouvant laisser présager le blocage d'une artère, on effectue certains examens en vue de découvrir l'endroit où l'artère est obstruée et la gravité de l'obstruction.

Les médecins ont un arsenal de tests diagnostiques et des outils qu'ils peuvent accéder pour confirmer la présence de l'athérosclérose - ceux-ci incluent une **angiographie** (artériogramme), **tests de cholestérol**, une **radiographie pulmonaire**, un **tomodensitogramme** (tomodensitométrie), **Duplex numérisation**, l'**échocardiogramme**, un **électrocardiogramme** (ECG ou EKG), un **test de stress en exercice** (épreuve d'effort

cardiaque), une **échographie intravasculaire**, une **IRM** (imagerie par résonance magnétique), un **balayage de TEP** (tomographie par émission de positons) et un **test de stress pharmacologique**.

9.3.1-Les Tests sanguins :

Ces tests sont effectués pour examiner le niveau des graisses (profil lipidique), du cholestérol, de glucose et de protéines dans le sang. Des niveaux anormaux peuvent indiquer des facteurs de risque d'athérosclérose.

L'excès de matières grasses dans le sang ou « hyperlipidémie » est un des facteurs de risque majeur des maladies cardiovasculaires.

C'est pourquoi les dosages de cholestérol et de triglycérides sont régulièrement contrôlés en cas de maladie cardiovasculaire. Tout doit être fait pour abaisser les taux s'ils sont trop élevés.

En moyenne, le taux de cholestérol est compris entre 4,1 et 6,2 mmol/l soit 1,60 à 2,40 g/l., mais en fonction de votre niveau de risque, le taux idéal varie, il faut donc demander votre taux idéal à votre médecin. En cas de rétrécissement coronaire par athérosclérose, le LDL cholestérol doit être abaissé à moins de 1 g/l.

Le prélèvement de sang doit être réalisé après 12 heures de jeune.

9.3.2-ECG (électrocardiogramme) :

L'ECG est un enregistrement des impulsions électriques émises par le muscle cardiaque ou myocarde, au niveau de la peau. Il permet de calculer précisément la fréquence cardiaque et de détecter les troubles du rythme ou de la conduction électrique et les défauts d'oxygénation du cœur.

Allongé sur le dos, torse nu, 4 électrodes d'enregistrement sont placées sur les membres et au moins 6 sur le thorax. Un gel de contact permet leur adhérence à la peau. Le tracé apparaît immédiatement sur le papier qui se déroule au fur et à mesure de l'enregistrement. L'examen dure une dizaine de minutes (temps de l'installation des électrodes et de l'enregistrement).

✓ LES PRÉCAUTIONS A PRENDRE :

Aucune, sauf si le cardiologue demande que certains traitements soient arrêtés quelques jours avant l'examen.

9.3.3-LA RADIOGRAPHIE DU COEUR ET DES POUMONS OU « RADIO DU THORAX »

La radiographie est faite dans de multiples circonstances. Dans un contexte de dépistage, elle est pratiquée en l'absence de symptômes (médecine du travail par exemple). Avec un objectif diagnostique : elle est nécessaire en cas de signes pulmonaires (gêne respiratoire) ou cardiaques (douleur dans le thorax).

La radio du thorax permet de visualiser « par transparence », le cœur (forme et taille), les poumons et les os du thorax (côtes et clavicules). Deux clichés sont habituellement réalisés, l'un de face, l'autre de profil.

L'examen dure 5 à 10 minutes, y compris le temps de se déshabiller et de se rhabiller.

Habituellement, il faut rester debout le temps du cliché, bien inspirer à fond puis bloquer quelques secondes la respiration, quand cela est demandé. Le plus souvent, le cliché est aussitôt remis au patient.

✓ **LES PRÉCAUTIONS A PRENDRE :**

Il faut éviter de faire une radiographie du thorax en cas de grossesse. Dans certaines situations exceptionnelles, une radiographie du thorax peut être prise « au lit du malade ».

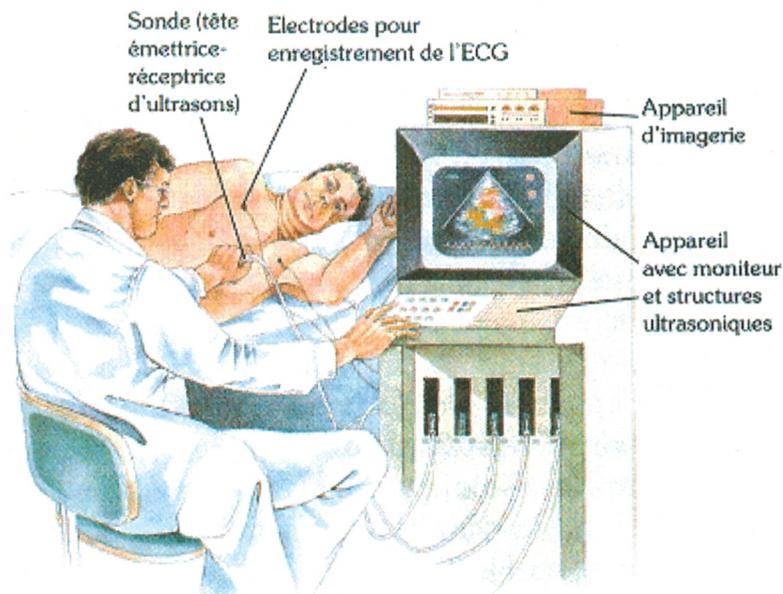
9.3.4. L'indice cheville-bras :

Ce test compare la pression sanguine dans la cheville avec la pression du sang dans les bras (il examine le flux sanguin dans les extrémités) pour bien voir comment le sang s'écoule.

Ce test peut aider à diagnostiquer le PAD.

9.3.5-Échocardiographie :

Cet examen consiste à faire rebondir des ondes sonores sur le cœur. Les échos sont visibles sur un écran. On peut ainsi voir la circulation du sang dans le cœur. L'appareil est semblable à celui utilisé pour voir le fœtus des femmes enceintes.



Echocardiographie

L'échographie cardiaque visualise en temps réel et en mouvement, le cœur, ses parois et ses valves. **Couplée au Doppler**, elle permet aussi de voir la circulation du sang dans les cavités cardiaques et les gros vaisseaux (aorte, veines caves, artères et veines pulmonaires), elle étudie les flux sanguins à l'intérieur du cœur (débit, sens...), met en évidence les fuites ou les reflux entre les valves et permet d'évaluer les différences de pression au niveau des valves.

En position allongée sur le dos, sur le côté ou en position semi-assise, le médecin se place à la droite ou à la gauche du patient. Après avoir appliqué sur la peau un gel favorisant le contact entre la sonde et la peau, l'échographe déplace la sonde sur le thorax. L'examen est dit **trans-thoracique** car la sonde est positionnée sur le thorax.

✓ LES PRÉCAUTIONS A PRENDRE :

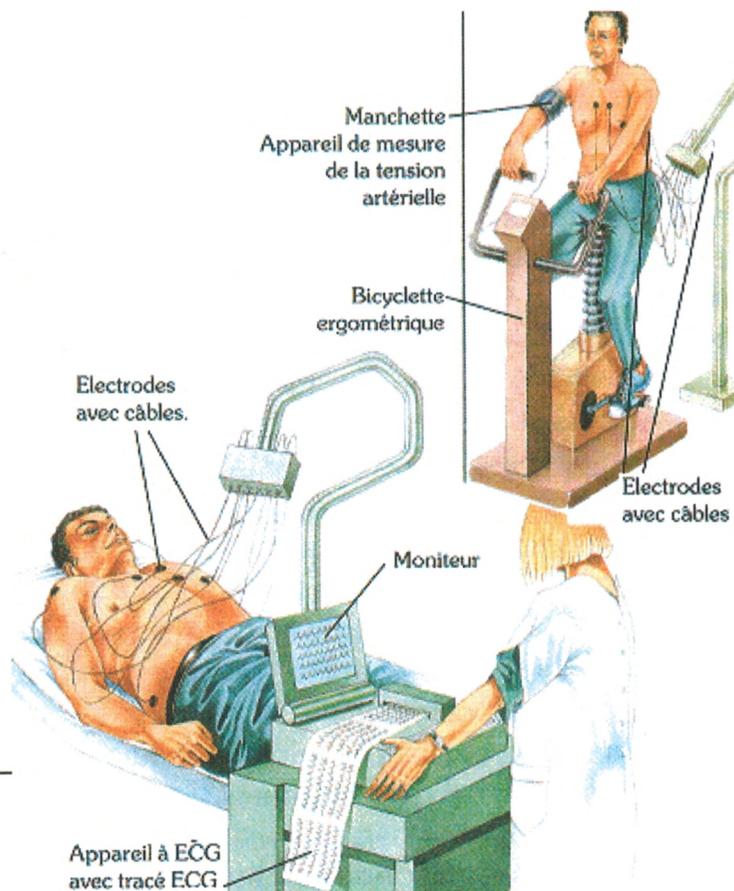
Aucune. Cette technique est sans danger, elle n'irradie pas. Elle peut même être pratiquée chez une femme enceinte.

9.3.6-Tomographie par ordinateur (CT) :

Elle produit des images générées par ordinateur du cœur, du cerveau ou d'autres parties du corps. Elle aide à identifier le durcissement et rétrécissement des artères.

9.3.7-Tests de stress: L'ECG D'EFFORT OU ÉPREUVE D'EFFORT

Il est réalisé sous surveillance médicale (par un cardiologue, assisté d'une infirmière) dans un centre médical à proximité immédiate d'un secteur de réanimation ou d'une salle de réveil, ou dans un centre de réadaptation cardiaque à proximité d'un local équipé d'un à deux lits de surveillance intensive. Il nécessite une installation technique particulière.



Electrocardiogramme (ECG) de repos et d'effort

C'est l'examen idéal pour révéler un trouble du rythme ou une souffrance au niveau des artères coronaires qui n'apparaissent qu'à l'effort et que l'on ne voit donc pas sur un ECG de repos (Quand le cœur travaille plus, il a besoin encore de plus de sang et d'oxygène, si les artères se rétrécissent il ne peut pas fournir suffisamment de sang ou d'oxygène).

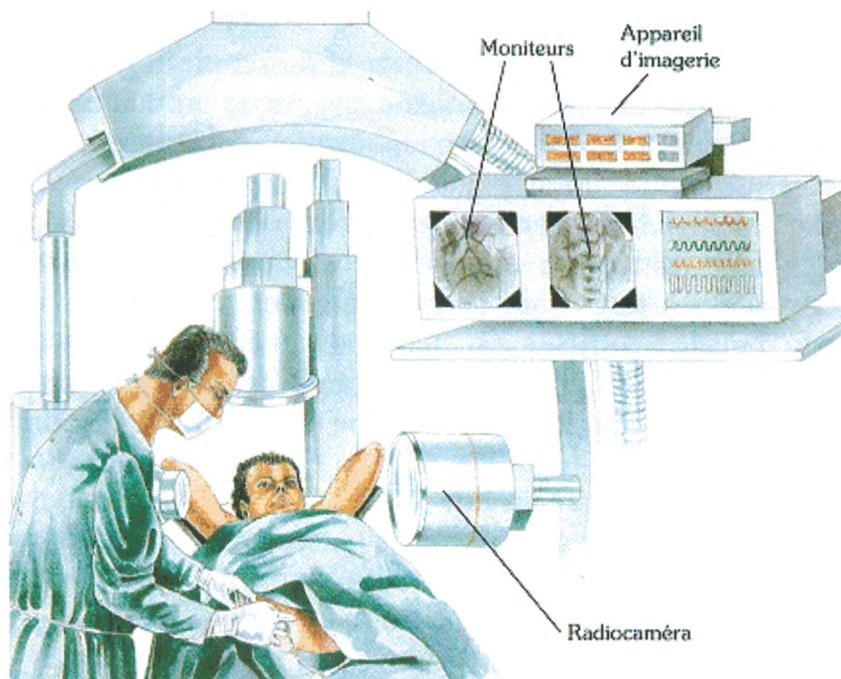
Sur un vélo statique (ergonomique) ou sur un tapis roulant, le patient accomplit un effort progressif et bien défini, en fonction de son âge. Un ECG est enregistré simultanément, la fréquence du cœur et la tension artérielle sont aussi contrôlées. Toute anomalie comme la fréquence cardiaque, rythme cardiaque, pression artérielle, essoufflement, douleur thoracique sont utiles dans le diagnostic.

✓ LES PRÉCAUTIONS A PRENDRE :

Aucune, sauf si le cardiologue demande d'arrêter certains traitements avant l'examen.

9.3.8. LA CORONAROGRAPHIE OU ANGIOGRAPHIE DES CORONAIRES :

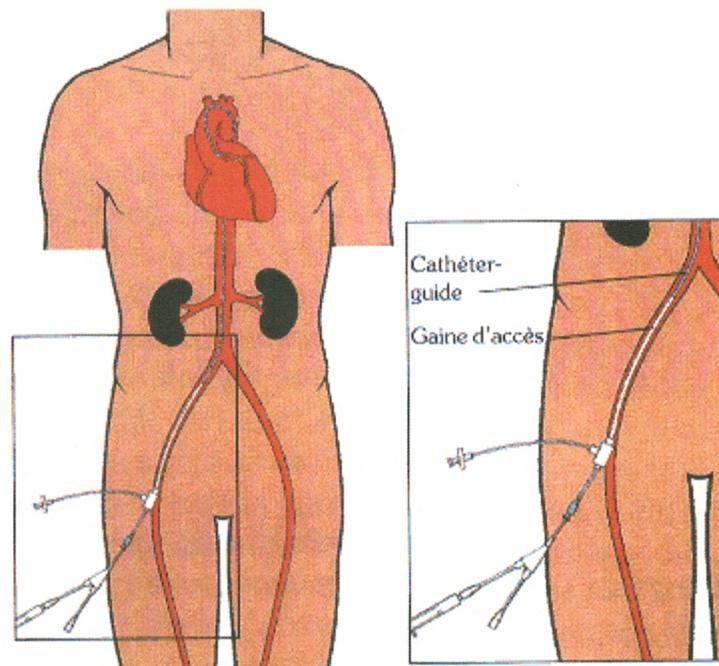
Elle concerne spécifiquement l'étude des artères du cœur. Elle nécessite, soit une hospitalisation de jour (dans ce cas, la présence d'une tierce personne est nécessaire pour le retour à domicile), soit, selon l'état général du patient, une hospitalisation de 24 à 48 heures.



Coronarographie

Cet examen permet de parfaitement visualiser le circuit artériel et donc de localiser les zones de rétrécissement (ou sténose). Il peut être aussi le préambule à un geste de revascularisation d'une artère par angioplastie.

On introduit un cathéter (mini-sonde) dans une veine ou une artère puis on injecte un produit spécial visible aux rayons X dans le système circulatoire près du cœur.



Introduction de la sonde

✓ LES PRÉCAUTIONS A PRENDRE :

Un bilan sanguin est demandé et le traitement anti-coagulant est arrêté quelques jours avant. Prévenez votre médecin en cas de terrain allergique car il existe des risques d'allergie au produit de contraste injecté (iode).

Un médicament pour calmer l'anxiété peut vous être proposé. Le jour de l'examen, il est nécessaire d'être à jeun (pas de boisson, ni d'aliments 4 heures avant).

➤ Avantages :

- L'angiographie par cathéter présente une image détaillée, claire et exacte des vaisseaux sanguins. Elle est particulièrement utile quand on prévoit une intervention chirurgicale ou une intervention à travers la peau.
- En choisissant les artères à travers lesquelles le cathéter passe, il est possible d'évaluer les vaisseaux à plusieurs endroits du corps. On peut aussi faire passer un cathéter plus petit dans un plus gros pour aller dans une artère plus petite : c'est ce qu'on appelle une angiographie supersélective.

- ☞ À l'encontre de l'angiographie par scan ou de l'angiographie par résonance magnétique, le cathéter permet de combiner le diagnostic et le traitement dans une seule procédure. Par exemple, quand on trouve un vaisseau trop rétréci, on peut en même temps passer un ballonnet gonflable et même parfois un petit tunnel métallique (endoprothèse) qui garde l'artère bien ouverte.
- ☞ Une procédure non invasive ne peut pas donner le même détail.

➤ **Risques :**

- ☞ Rarement, vous pourriez avoir une réaction allergique à la teinture. Dans ce cas, on ne trouve seulement qu'une réaction de la peau. Beaucoup plus rarement, la réaction allergique peut se manifester par une chute de tension artérielle, des difficultés à respirer et même une perte de connaissance, ce qui nécessite alors l'injection de médicaments intra-veineux.
- ☞ Il y a un risque minime de coagulation du sang au bout du cathéter, ce qui peut bloquer l'artère et rendre une opération nécessaire pour rouvrir le vaisseau.
- ☞ Dans de rares cas, l'élimination de la teinture par l'urine peut endommager les reins. Si les reins sont déjà endommagés, la situation peut empirer.
- ☞ Il arrive très rarement que le cathéter perce l'artère, ce qui cause une hémorragie interne. Il peut aussi abîmer le tissu à l'intérieur de l'artère, ce qui cause un blocage ailleurs.
- ☞ Pendant les examens radiologiques, on prend toutes les précautions pour assurer la sécurité du patient en protégeant le ventre et le pelvis avec un tablier en plomb, sauf quand on examine l'abdomen et le pelvis. Les femmes devraient toujours informer leur médecin ou leur technologue en radiologie s'il est possible qu'elles soient enceintes.

➤ **Les limites de l'angiographie par cathéter :**

Les patients qui ont des problèmes rénaux, surtout ceux qui font aussi du diabète, ne sont pas de bons candidats pour cette procédure. Les patients qui ont eu auparavant des réactions allergiques aux agents de contraste sont susceptibles de faire une réaction aux agents de contraste qui contiennent de l'iode. Cependant, si l'angiographie est essentielle, une dose de stéroïdes peut réduire le risque. Il faut exercer une attention toute particulière aux patients qui ont tendance à faire des hémorragies; il vaudrait mieux ne pas utiliser cette procédure avec eux.

Remarque : Détection de l'athérosclérose par encre verte.

Un colorant appelé vert d'indocyanine pourrait permettre dans le futur, la détection précoce de l'athérosclérose, ou plaques de graisse qui s'accumulent dans les artères. Une étude préliminaire sur des lapins a montré que cette substance a tendance à s'installer dans les vaisseaux sanguins sur les zones où il y a du cholestérol et en particulier dans les endroits où il y a inflammation. Pour ces raisons, ce colorant pourrait être utilisé comme révélateur pour identifier les endroits où il peut y avoir du danger.

La nouvelle méthode, qui pourrait être utilisée pour les humains dans un délai de moins de cinq ans permettrait de détecter cette affection dans ses formes les plus précoces, lorsque les vaisseaux sanguins commencent à peine à se durcir. Le Dr Farouc Jaffer du Massachusetts General Hospital à Boston (USA), et son équipe ont présenté les résultats de leur expérience effectuée sur des lapins vivants dans le dernier numéro de la revue "Science Translational Medicine."

Le colorant, approuvé pour une utilisation médicale par les autorités sanitaires des États-Unis est souvent utilisé en ophtalmologie pour voir les vaisseaux sanguins de l'œil. Comme le montre cette nouvelle étude, ce composé localise les athéromes (plaques de graisse) en 20 minutes et fournit un gain de signal suffisant pour la détection in vivo de ces problèmes.

Les chercheurs ont utilisé un cathéter pour prendre des photos proche de l'infrarouge, une longueur d'onde de la lumière avec laquelle le "vert d'indocyanine" est facilement détecté. Ils ont pu ainsi, observer l'accumulation des plaques et tester l'efficacité du système, qui a ensuite été confirmé par des techniques d'imagerie déjà en place, comme l'angiographie ou l'échographie.

Les lapins qui ont servi aux expériences ont été nourris pendant huit semaines avec des aliments riches en cholestérol afin de provoquer l'athérosclérose. Les molécules de cholestérol ont absorbé rapidement le produit révélateur et comme prévu, les vaisseaux sanguins chez les animaux ainsi nourris ont été illuminés en vert d'une façon beaucoup plus nette que chez des lapins qui avaient suivi un régime alimentaire normal. L'effet est plus fort encore dans les zones enflammées.

Les experts consultés par "ELMUNDO.es" s'accordent à dire que dans tous les cas, le plus important pour le patient est de prévenir l'athérosclérose en adoptant un mode de vie

sain, indépendamment des techniques de détection qui pourraient apparaître dans le futur. Généralement on peut savoir si une personne va développer cette affection ou non en fonction de son style de vie, de sorte que la sensibilisation du public serait plus importante qu'un diagnostic précoce.

«C'est intéressant de travailler sur la détection précoce de l'athérosclérose, mais d'un point de vue clinique cela n'ajoute rien à ce que nous savons déjà : les autopsies montrent que des personnes jeunes et en bonne santé ont de l'athérosclérose à un stade précoce. Cela commence vers les 15 ou 20 ans et chez les patients hypertendus, fumeurs ou obèses il est très probable que cela se produise et il n'est pas nécessaire d'utiliser des techniques d'observations pour le savoir", explique Alfredo Bardají cardiologue à l'Hôpital universitaire Juan XXIII de Tarragone.

CHAPITRE 2:

La prise en charge de la maladie

A-Prise en charge du patient atteint de l'athérosclérose

Le bien-fondé d'une prise en charge globale de l'athérosclérose repose sur trois certitudes :

- il s'agit d'une maladie diffuse pouvant atteindre plusieurs territoires.
- plusieurs facteurs de risque de la maladie ont été clairement identifiés certains d'entre eux tels que l'hypertension artérielle, l'hypercholestérolémie, le diabète, le tabagisme la surcharge pondérale ou la sédentarité sont modifiables.
- nous disposons de traitements médicamenteux et de mesures hygiéno-diététiques pouvant modifier l'évolution de la maladie et surtout réduire sensiblement la survenue des complications.

La stratégie de prise en charge global d'un patient chez lequel ont été diagnostiquées une ou plusieurs localisations de la maladie va donc s'articuler sur trois axes : l'identification des facteurs de risque, la recherche d'autres localisations et le traitement préventif des complications ou leur récurrence.

1. Identification des facteurs de risque :

Elle est fondée sur l'interrogatoire, l'examen clinique (tension artérielle, index de masse corporelle, recherche de dépôts extravasculaires d'une dyslipidémie) et les dosages biologiques (glycémie, cholestérolémie)

2. Recherche d'autres localisations :

La mise en évidence de l'atteinte d'un territoire souvent à l'occasion d'une manifestation clinique, focalisé fréquemment l'attention mais ne doit pas faire oublier que celle-ci ne représente que l'expression locale d'une maladie générale

À titre exemple, les patient ayant une artériopathie des membres inférieurs ont dans 10% des cas anévrisme de l'aorte abdominale, dans 20 a 30% des cas une sténose carotidienne et dans 50% des cas une atteinte coronaire mono- ou pluritronculaire

2.1. Examen clinique

on recherchera a l'interrogatoire l'existence d'un angor , d'une dyspnée , d'un accident ischémique transitoire ou d'une claudication à la marche, à l'auscultation , la présence éventuelle d'un souffle sur le trajets artériels ,à la palpation, un anévrisme abdominal ou une abolition des pouls.

2.2. Examens complémentaire usuels

Ils seront réalisés en fonction du contexte clinique

Chez les patient à haut risque on peut proposer de façon plus systématique en première intention : un ECG , notamment chez les sujets diabétiques en raison de la fréquence de l'ischémie myocardique silencieuse , une épreuve d'effort , un écho-doppler des carotides et de l'aorte abdominal . . Des investigations complémentaires (artériographie, coronarographie, scintigraphie myocardique, scanner ...) seront discutées en cas de signe d'appel clinique, de résultats anormaux ou non contributifs des premiers examens

2.3. Les nouveaux indices de risque vasculaire global :

Les données épidémiologiques ont permis récemment d'identifier deux marqueurs de risque d'atteinte poly artérielle : l'index de pression systolique et l'épaisseur intima-media.

2.3.1. L'index de pression systolique : il s'agit du rapport entre la pression systolique des artères de chevilles et la pression systolique humérale. Les mesures sont effectuées grâce à un brassard pneumatique et à une sonde doppler qui permet le recueil de la pression systolique lors du dégonflement du brassard de façon analogue a la méthode de mesure de la tension artérielle par manomètre. Un index inférieur à 0.9 est en faveur d'une artériopathie des membres inférieurs et identifié par ailleurs une population à haut risque d'atteinte coronaire et carotidienne.

2.3.2. L'épaisseur intima-media carotidienne : comme indiqué précédemment, l'intima et la média artérielle subissent d'importants remaniements durant l'évolution de l'athérosclérose. Il a été démontré que l'augmentation de l'épaisseur intima-media (épaisseur des deux tuniques superposées) mesurée par écho-doppler de haute résolution au niveau des artères carotides, était associée a un risque accru d'accident vasculaire cérébral ou infarctus du myocarde. Les normes et les standardisations Des méthodes de mesure devraient prochainement faire l'objet d'un consensus

Le principal intérêt de ces indices réside dans la simplicité de leur recueil. leur place reste a définir dans la stratégie de prise en charge de l'athérosclérose. Ils pourraient constituer dans avenir proche des outils de premier choix dans le dépistage et dans l'évaluation du risque d'atteinte polyartérielle d'un sujet.

B- Les principes de la prise en charge

1/-prise en charge des facteurs en risque

2/-prise en charge médicamenteuse

3/-prise en charge spéciale

1-prise en charge des facteurs en risque

1.1. Modifications du mode de vie :

1.1.1. L'arrêt du tabagisme est impératif :

la dépendance à la nicotine doit être évaluée systématiquement afin de proposer une prise en charge adaptée. Elle doit être évaluée chez tous les fumeurs très simplement avec le test de Fagerström. Parmi plusieurs caractéristiques des habitudes de consommation du tabac, les 2 renseignements les plus importants pour prédire le niveau de dépendance concernent l'horaire de la première cigarette et le nombre de cigarettes fumées par jour. Une première cigarette allumée moins de 5 minutes après le lever et une consommation de plus de 30 cigarettes par jour permettent d'identifier une dépendance très importante. Une forte nicotino-dépendance quantifiée par le test de Fagerström (tableau I) doit faire proposer un soutien psychologique et le recours à un substitut nicotinique et (ou) au bupropion qui augmente les chances de sevrage. Le soutien psychologique doit permettre au patient de prendre conscience du risque lié au tabac sans le culpabiliser mais en le responsabilisant dans ces choix pour arrêter, et doit ensuite lui donner confiance dans ces capacités au sevrage en lui indiquant les différents moyens disponibles et en lui offrant le choix parmi ces stratégies.

1.1.2. Surcharge pondérale :

Elle doit être quantifiée par l'index de masse corporelle (IMC) :

$$\text{IMC} = \text{poids (kg)}/\text{taille}^2 \text{ (m}^2\text{)}$$

- sujet normal : IMC = 18,5-24,9 kg/m² ;
- surpoids : IMC > 25 kg/m² ;
- pré-obésité : 25 < IMC < 29,9 kg/m² ;
- obésité de classe I : 30 < IMC < 34,9 kg/m² ;
- obésité de classe II : 35 < IMC < 39,9 kg/m² ;
- obésité de classe III : IMC > 40 kg/m².

Ces définitions sont applicables chez des adultes âgés de 18 à 65 ans :

En cas d'obésité, le régime hypocalorique et pauvre en graisses est nécessaire, il faut vérifier l'absence de facteur éthylique prédominant. Une activité physique régulière est souhaitable. L'objectif raisonnable est d'obtenir une perte de poids de 0,5 à 1 kg par semaine. Un traitement médicamenteux de l'obésité relève d'indications spécialisées.

1.1.3. Corriger les habitudes alimentaires :

L'aide d'une diététicienne est souvent nécessaire pour mettre en pratique les grandes lignes suivantes :

- les lipides doivent représenter moins de 30 % du total de l'apport calorique ;
- les graisses saturées représentent moins du tiers du total des apports lipidiques ;
- la consommation de cholestérol n'excède pas 300 mg/jour ;
- les acides gras mono-insaturés et polyinsaturés ω 3 d'origines végétale (colza, soja et noix) et marine (maquereau, hareng, saumon) doivent être augmentés ;
- la ration de fruits frais et de légumes est augmentée ;
- le nombre total de calories est diminué si une réduction pondérale est nécessaire ;
- la consommation de sel et d'alcool est réduite en cas d'hypertension artérielle.

1.1.4. Activité physique régulière :

Elle doit être encouragée en privilégiant les sports d'endurance (marche, course à pieds, vélo, natation) aux conditions de sécurité suivantes :

- pas de pratique intensive sans entraînement régulier préalable ;
- pas de reprise d'activité brutale après une longue période de sédentarité ;
- en cas de niveau de risque élevé, une épreuve d'effort peut être conseillée pour évaluer précisément les capacités d'effort et l'adaptation tensionnelle et chronotrope ;
- l'objectif est d'atteindre une fréquence cardiaque d'environ 75 % de la fréquence maximale théorique (FMT) pour l'âge (FMT = 220 – âge) ;
- la durée optimale de l'effort est de 30 à 40 min par séance, incluant les phases d'échauffement et de récupération au rythme de 4 à 5 séances par semaine.

1.2. Hypertension artérielle

Sa prise en charge doit intégrer :

- le niveau et la persistance sur plusieurs mois des chiffres tensionnels systolique et diastolique confirmés par plusieurs mesures espacées ;
- l'existence d'un retentissement viscéral, notamment myocardique (rechercher une hypertrophie ventriculaire gauche sur l'électrocardiogramme) ou rénal (doser la créatininémie et rechercher une microalbuminurie). Les récentes recommandations du JNC VI précisent les définitions de l'hypertension artérielle et le mode d'évaluation du niveau de risque combinant les chiffres tensionnels, l'existence d'autres facteurs de risque (tabac, diabète, âge, sexe et hypercholestérolémie, hérédité) et le retentissement viscéral. Les stratégies thérapeutiques antihypertensives sont adaptées au niveau de risque global

Tableau

**Recommandations du JNC VI pour la prise
en charge de l'hypertension artérielle**

Pression artérielle (mmHg)

Systolique diastolique Suivi

Normal < 130 et < 85 tous les 2 ans

Normal « haut » 130-139 ou 85-89 tous les ans

HTA légère (stade 1)	140 à 159 ou 90 à 99	tous les 2 mois
HTA modérée (stade 2)	160-179 ou 100-109	moins d'un mois
HTA sévère (stade 3)	> 180 ou > 110	moins de 1 semaine

HTA grave > 210 ou > 120 traitement urgent

HTA systolique > 140 et < 90 tous les 2 mois

Isolée

Cette classification permet de distinguer 4 groupes de risque, avec une évaluation « semi-quantitative » du risque cardiovasculaire à 10 ans :

- groupe à risque faible : femmes < 65 ans, hommes < 55 ans, hypertension artérielle grade 1, pas d'autre facteur de risque. Risque estimé d'événement majeur cardiovasculaire à 10 ans < 15 % ;
- groupe à risque moyen : hétéroclite soit à pression artérielle assez élevée avec peu ou pas de facteurs de risque, soit à pression artérielle peu élevée mais avec d'autres facteurs de risque associés. Risque estimé d'événement majeur cardiovasculaire à 10 ans : 15 à 20 % ;
- groupe à risque élevé : hypertension artérielle grade 1 ou 2 et nombreux facteurs associés ou hypertension artérielle sévère isolée. Risque estimé d'événement majeur cardiovasculaire à 10 ans ; 20 à 30 %

– groupe à risque très élevé : hypertension artérielle sévère et au moins un facteur de risque ou patient avec lésion clinique cardiovasculaire quelle que soit la sévérité de l'hypertension. Risque estimé d'événement majeur cardiovasculaire à 10 ans > 30 %.

Les règles hygiéno-diététiques sont valables pour tous les stades, exercice physique régulier. (Décrit ultérieurement)

Parmi Les moyens médicamenteux. On peut citer : Les **diurétiques thiazidiques**, les **bêta bloquants**, les **inhibiteurs calciques**, les **inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC)** et les **antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II)** ont fait la preuve de leur efficacité et peuvent être utilisés en monothérapie ou en association (bi voir trithérapie) pour atteindre l'objectif thérapeutique. Il est recommandé de débiter par une monothérapie ou une bithérapie en association fixe à faible dose. La majoration du traitement se fait par paliers d'au moins 4 semaines, mais peut-être plus rapide pour des chiffres élevés (≥ 180 -110 mm Hg) ou un risque cardiovasculaire important.

1.3. Contrôle du diabète :

L'objectif est de maintenir une hémoglobine glyquée (HbA1c) 7 %, même si l'impact du contrôle de la glycémie sur la macroangiopathie n'est pas établi. Cette vérification est à effectuer 4 fois par an. L'éducation du patient pour son régime et sa surveillance est essentielle. Les complications vasculaires du diabète sont aussi fréquentes dans le type II que dans le type I. Elles doivent être systématiquement et régulièrement recherchées. L'intérêt du contrôle des autres facteurs de risque associés est primordial.

1.4. Hypercholestérolémie :

Les dyslipidémies, en particulier les formes avec hypercholestérolémies, sont une cause majeure de la maladie coronaire.

→ Les explorations biochimiques :

But : mettre en évidence les dyslipidémies, facteurs prédisposant au développement de l'athérosclérose

Le LDL-cholestérol (LDLc) représente la fraction la plus athérogène du cholestérol. Le dosage du HDL-cholestérol (HDLc), fraction dite non athérogène, apporte une information prédictive supplémentaire.

La prise en charge d'une dyslipidémie fait partie de la prise en charge globale des facteurs de risque cardiovasculaire et du risque cardiovasculaire du patient.

Le dépistage d'une dyslipidémie repose sur l'**EAL** (exploration d'une anomalie lipidique) (Tableau 1).

α -Le bilan lipidique :

- Tous les adultes (< 80 ans) doivent être dépistés dès lors qu'ils ont un facteur de risque mais il n'est pas justifié de répéter ce bilan lorsqu'il est normal.
- En cas de valeurs anormales, une confirmation est indispensable.
- On peut individualiser en pratique clinique courante trois grands types de dyslipidémies selon le phénotype : l'hypercholestérolémie pure, l'hypertriglycéridémie pure et

l'hyperlipidémie mixte avec augmentation conjointe de la cholestérolémie et de la triglycéridémie.

- Ces phénotypes regroupent des génotypes multiples et un malade porteur d'une anomalie génétique unique peut présenter au fil du temps des phénotypes lipidiques multiples. Il n'y a donc pas de relation d'équivalence stricte génotype-phénotype dans le domaine des dyslipidémies.

Tableau 1. Bilan lipidique (EAL)

- Un **bilan lipidique complet** comprendra la détermination, au bout de **douze heures de Jeûne**, des paramètres suivants :

- aspect du sérum à jeun (clair, opalescent ou lactescent),
- cholestérol total (CT) et triglycérides (TG)
- HDL-cholestérol
- LDL-cholestérol (calculé par la formule de Friedwald, valable à condition que les triglycérides soient inférieurs à 4 g/l :

$$\text{LDLc} = \text{CT} - \text{HDLc} - \text{TG}/5 \text{ (en g/l)}$$

Les facteurs de conversion de mmol/l en g/l sont : cholestérol x 0,387 ; triglycérides x 0,875.

- **Chez un patient sans facteur de risque, le bilan est considéré comme normal si :**

- LDLc < 1,60 g/l
- TG < 1,50 g/l
- HDLc > 0,40 g/l

- Note : les apolipoprotéines principales sont :

- l'Apo A1 : son taux évolue parallèlement à celui du HDLc ; sa diminution est liée à une augmentation du risque cardiovasculaire
- l'Apo B100 : elle représente plus de 90% des apoprotéines des LDL ; il existe une corrélation positive entre le taux de LDLc et celui d'apo B100

Leur dosage n'est pas justifié en pratique clinique.

a.1. Le bilan lipidique de première intention :*** Aspect du sérum :**

Le sérum du sujet à jeun, depuis moins de 24 heures, doit être clair (faible taux de VLDL et absence de Chylomicrons).

Si le sérum est Opalescent, il y a un excès de VLDL. S'il est Lactescent, il y a présence de Chylomicrons.

Pour confirmer la présence de Chylomicrons, on fait un test de crémage (on conserve le sérum 24 heures à 4°C. Les Chylomicrons remontent à la surface en formant une « crème » à sa surface).

*** *Cholestérol total sérique :**

Le cholestérol est un alcool à 27 carbones ayant une structure cyclique complexe dérivée du noyau stérane. C'est le stérol le plus abondant de l'organisme qui existe sous deux formes : une forme où la fonction OH en 3 est libre, une forme où cette fonction est estérifiée par un acide gras généralement poly-insaturé. Dans le plasma, la forme estérifiée est prédominante. Le cholestérol est à l'origine des acides biliaires et des hormones stéroïdes.

-Technique:

Prélèvement : sujet à jeun : 10ml de sang veineux dans un tube sec.

Méthodes de dosage : plusieurs méthodes sont aujourd'hui couramment utilisées ; *méthode colorimétrique* : en milieu chloroformique ou non, et en présence d'acide fort à partir du cholestérol extrait après destruction des cénapses lipidoprotidiques ; *méthode chromatographique* : après extraction et trifluoroacétylation en présence d'un standard interne ; *méthode enzymatique* : par la cholestérol oxydase après action de cholestérol estérase.

Le dosage du cholestérol par la technique enzymatique : (méthode de référence)

Cholestérol estérifié ----- **cholestérol estérase** -----> cholestérol libre + acides gras (AG)

cholestérol ----- **cholestérol oxydase** -----> cholestène-4,one-3 + H₂O₂ (peroxyde d'hydrogène)

2 H₂O₂ + phénol + amino- 4 antipyrine ----- **peroxydase** -----> quinoneinine + 4 H₂O

La quinoneinine est un chromogène qui change de couleur selon l'oxydoréduction. Donc plus il y a de chol, plus on a d'H₂O₂, plus on a de quinoneinine à apparaître. On mesure l'intensité de la coloration à apparaître.

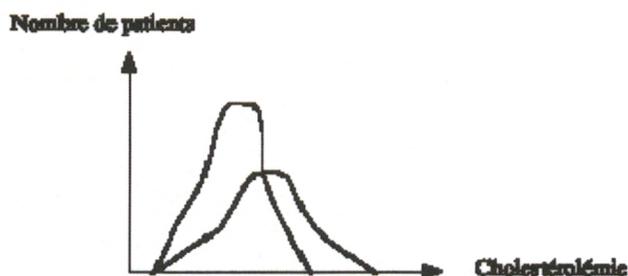
Reproductibilité inter-laboratoire <6%

Conclusion :

Le cholestérol qui est impliqué dans l'athérosclérose reflète à l'échelle d'une population le risque de maladies cardio-vasculaires.

Quand on dose le cholestérol, on constate une importante zone de chevauchement (>60%) entre la distribution des cholestérolémies des témoins et des patients athéromateux.

Si on ne dose que le cholestérol, il est difficile de savoir si le sujet présente un risque de développer d'athérome, sauf pour des valeurs élevées.

**Résultats :**

Les valeurs normales sont fonction des habitudes alimentaires. En Europe, les chiffres retenus peuvent varier de 3,90 à 6,50 mmol/l. la cholestérolémie varie avec l'âge du sujet, elle est faible à la naissance et augmente pour atteindre son maximum vers soixante ans (8,55 mmol/l).

*** *Triglycérides sériques :**

Les glycérides sont des esters de glycérol et d'acide gras. Selon le nombre de fonctions alcool estérifiées du glycérol, on distinguera les mono, di et triglycérides (ou mono, di et triglycérol). Les triglycérides plasmatiques sont synthétisés par le foie et par l'intestin en période post-prandiale. Ils sont véhiculés dans le plasma associés à d'autres lipides (phospholipides et cholestérol) et à des protéines, sous forme de lipoprotéines.

Technique:

Prélèvement : sujet à jeun : 10ml de sang dans un tube sec.

Méthode de dosage : Le dosage nécessite l'extraction et la séparation préalables des lipides neutres. Après hydrolyse, les glycérides peuvent être dosés grâce à la **mesure du glycérol libéré** par des *méthodes colorimétriques, fluorimétriques, enzymatiques* ou des **acides gras** par *titrimétrie, colorimétrie* ou encore *chromatographie* en phase gazeuse des esters méthyliques.

Le dosage des TG par la technique enzymatique :***Utilisation du Kit GK, GPD :**

Lipase : $TG + 3 H_2O \rightarrow$ Glycérol + 3 AG

GK : Glycérol + ATP \rightarrow Glycérol-3-phosphate + ADP

GPD : Glycérol-3-phosphate + NAD^+ \rightarrow DHAP + $NADH, H^+$

Elle est effectuée à pH = 9,4 en présence de magnésium et d'hydrazine. On lit l'absorbance à 340 nm.

***Utilisation du Kit GK, PK, LDH :**

Lipase : $TG + 3 H_2O \rightarrow$ Glycérol + 3 AG

GK : Glycérol + ATP \rightarrow Glycérol-3-phosphate + ADP

GPD : PEP + ADP \rightarrow Pyruvate + ATP

LDH: Pyruvate + $NADH, H^+$ \rightarrow Lactate + NAD^+

Elle est effectuée à pH = 7,2 en présence de magnésium (Cofacteur essentiel des kinases). On lit l'absorbance à 340 nm.

***Méthode colorimétrique utilisant le Kit : GK, GPO, Peroxydase :**

Lipase : $TG + 3 H_2O \rightarrow$ Glycérol + 3 AG

GK : Glycérol + ATP \rightarrow Glycérol-3-phosphate + ADP

GPO: $G3P + O_2 \rightarrow$ DHAP + H_2O_2

Peroxydase: $2 H_2O_2 +$ Chromogène Incolore \rightarrow $4 H_2O +$ Chromogène coloré

On mesure l'absorbance à 505 nm du chromogène oxydé produit après réaction totale.

Il existe aussi le même problème de chevauchement des distributions entre les témoins et les malades. Donc, si on ne dose que les TG, il est impossible de dissocier les patients normaux de ceux ayant de l'athérome.

Conclusion: En dosant les deux, les marqueurs ne sont pas assez performants pour dissocier les malades et les non-malades.

Résultats :

La concentration sérique des triglycérides à jeun est généralement comprise entre 0,9 et 1,7 mmol/l et varie avec l'âge : la triglycéridémie est plus élevée chez le vieillard que chez l'adulte jeune.

Les variations physiologiques sont explicables par le régime alimentaire.

Régime hyperlipidique (hypertriglycéridémie exogène) : après absorption d'un repas riche en graisses, la triglycéridémie s'élève, avec présence dans le plasma, en quantité importante, de chylomicrons et de VLDL (very low density lipoproteins) riches en triglycérides d'origine intestinale. Ceci explique l'opalescence et l'hypertriglycéridémie post-prandiale.

Régime hyperglucidique : l'augmentation de la synthèse hépatique des triglycérides, secondaire à un régime riche en hydrates de carbones aboutit à une sécrétion accrue de

lipoprotéines très légères et à une hypertriglycéridémie dite endogène, par opposition au cas précédent où les lipides sont apportés par l'alimentation.

****Cholestérol des lipoprotéines sériques :**

Le cholestérol est véhiculé dans le plasma, associé à d'autres lipides et à des protéines. Les complexes ainsi réalisés en contiennent des proportions différentes (voir lipoprotéines, lipoprotéinogramme). Ceci est en rapport avec le rôle que semblent jouer ces édifices lipoprotéiniques dans le renouvellement du cholestérol de l'organisme : les lipoprotéines légères (LDL et VLDL) transportant le cholestérol du foie vers les tissus, les lipoprotéines lourdes (HDL) le véhiculant des tissus périphériques au foie où il sera dégradé en sels biliaires et éliminé dans la bile.

La mesure de la concentration en cholestérol des HDL et des LDL + VLDL est aujourd'hui couramment réalisée. Elle sert de base à l'établissement d'un indice permettant d'apprécier le risque athérogène chez des sujets normaux ou dyslipémiques.

Technique:

Prélèvement : le prélèvement est d'environ 5 ml de sang sur tube sec.

Méthode de dosage : le dosage comprend la mesure enzymatique du cholestérol total et du cholestérol-HDL après précipitation des LDL + VLDL par le phosphotungstate de sodium en présence de chlorure de magnésium.

Le cholestérol des LDL + VLDL est égal à la différence des deux valeurs ainsi obtenues. L'indice d'athérogénicité s'établissant par le rapport :

$$\frac{(HDL - \text{cholestérol})}{(\text{Cholestérol total}) - (HDL - \text{cholestérol})}$$

Technique de précipitation (utilisée avant).

a) Précipitation des LP de faible densité par l'acide phosphotungstique en présence d'ions Mg (pH=6,2)

500 microlitres de sérum avec 50 microlitres de réactif précipitant centrifugés pendant 10 minutes

b) Dosage du chol dans le surnageant qui est constitué des LP de haute densité, les HDL.

Dosage direct du cholestérol des HDL dans le sérum.

Il faut masquer LDL et VLDL. On ajoute de l' α -cyclodextrine et du sulfate de dextran qui, en présence de LDL, VLDL et de chylomicron, forment des complexes résistants aux enzymes modifiés avec le PEG. Donc les enzymes modifiées avec le PEG n'agiront que sur les HDL.

Ester HDL-cholesterol + H₂O ----- **chol estérase-PEG** -----> chol + AG.

chol + O₂ ----- **chol oxydase-PEG** -----> cholestène 4-one-3 + H₂O₂

2 H₂O₂ + EMSE + 4 aminophenazone ----- **peroxydase** -----> quinoneine + 5 H₂O

C'est encore la même technique de dosage du chol.

- Il n'existe pas de technique pour le dosage direct du chol des LDL. On la calcule par la formule de FRIEDEWALD.

Chol LDL = Chol total - Chol HDL - (TG / 2,2)

Si TG < à 4,52 millimol/L, on a une bonne corrélation.

- Si les TG sont trop importants, on utilise la formule de PLANELLE.

Chol LDL = 0,41 Chol total - 0,32 TG + 1,70 ApoB

On constate qu'en utilisant le chol dans HDL et LDL, le chevauchement entre les témoins et les malades est beaucoup plus faible. HDL et LDL sont donc des bons marqueurs. Quand LDL augmente et que HDL diminue, le risque de problème athéromateux augmente.

Résultats :

Le cholestérol des HDL est égal en moyenne à 0,55 \pm 0,10 g/l (1,4 \pm 0,25 mmol/l), et celui des LDL + VLDL de 1,45 \pm 0,30 g/l (3,75 \pm 0,75 mmol/l). L'indice d'athérogénicité étant normalement compris entre 0,35 et 0,55.

Le cholestérol des HDL varie avec l'âge. Il est généralement plus faible chez l'homme que chez la femme, chez qui on note toutefois une diminution après cinquante ans. Le cholestérol des HDL est plus élevé chez les individus des groupes sanguins A, B et AB que chez ceux du groupe O. Le mode de vie influence la concentration en cholestérol des HDL, qui augmente avec l'activité physique intense, le régime plus ou moins riche en graisses polyinsaturées, la prise de certains médicaments (contraceptifs oraux, vitamine C, insuline, phénylhydantoïne, clofibrate).

Le cholestérol des HDL est en corrélation négative avec les indicateurs de risque athérogène : hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie, obésité, etc. Il est fortement abaissé dans les hyperlipoprotéïnémies de type IIa, IIb, III, IV et V. La valeur prédictive de

l'indice d'athérogénicité a été confirmée par de nombreuses études épidémiologiques. Il est très diminué chez les sujets à risque.

a.2. Le bilan lipidique de deuxième intention :

**Electrophorèse sérique permettant de classifier les hyperlipémies :*

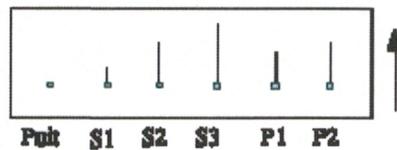
Méthode semi-quantitative.

****Dosage des apolipoprotéines :**

Par immunoélectrophorèse :

Le rapport Apo A1/Apo B100 est assimilé au rapport cholestérol HDL/cholestérol LDL.

On utilise encore des anticorps spécifiques mais avec une électrophorèse. On fait l'électrophorèse de trois standard puis celles des sérums des patients. Les Apo migrent puis rencontrent les Ac.



Plus la concentration est forte, plus la flèche est importante.

Cette technique n'est utilisée que quand le nombre de dosages est faible.

Par méthode automatisé :

On précipite les apolipoprotéines par les anticorps monoclonaux correspondants et on mesure la turbidité correspondant aux complexes Ag-Ac.

a.3. Fréquence des bilans :

Pour un chol < 2 g./L et des TG < 1,5 g/L, il faut attendre:

- au moins 5 ans chez l'homme de moins de 50 ans et chez la femme non ménopausée
- au moins 3 ans pour des âges > .

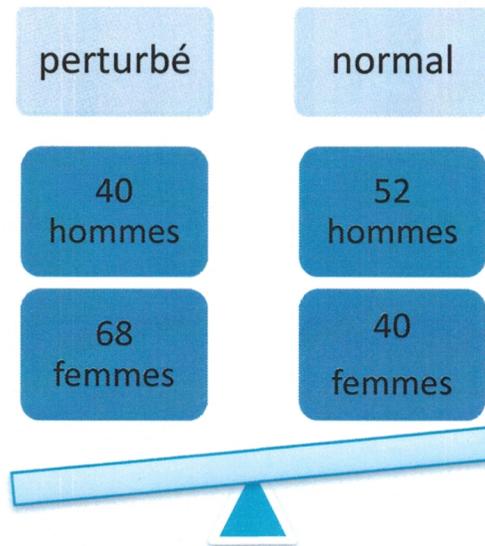
Si le bilan de base est anormal, il faut contrôler 1 mois après. Ce délai peut être mis en œuvre pour un conseil diététique dont on jugera de l'efficacité.

a.4. Les statistiques :

En se basant sur les statistiques prises au niveau du service de biochimie découlant sur une population de 200 personnes au moi d'octobre 2012.

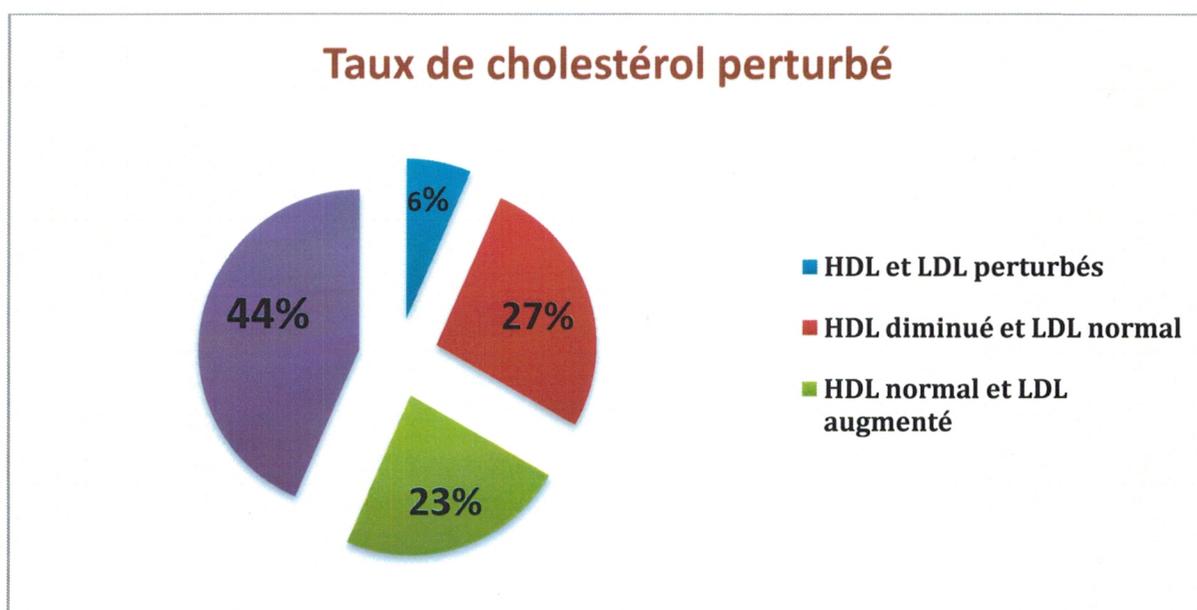
Les données sont classés en fonction des résultats d'analyse biochimique concernant Cholestérol total, HDL , LDL ainsi groupés en fonction du sexe :

Taux de cholestérol total
Chez 200 personnes :

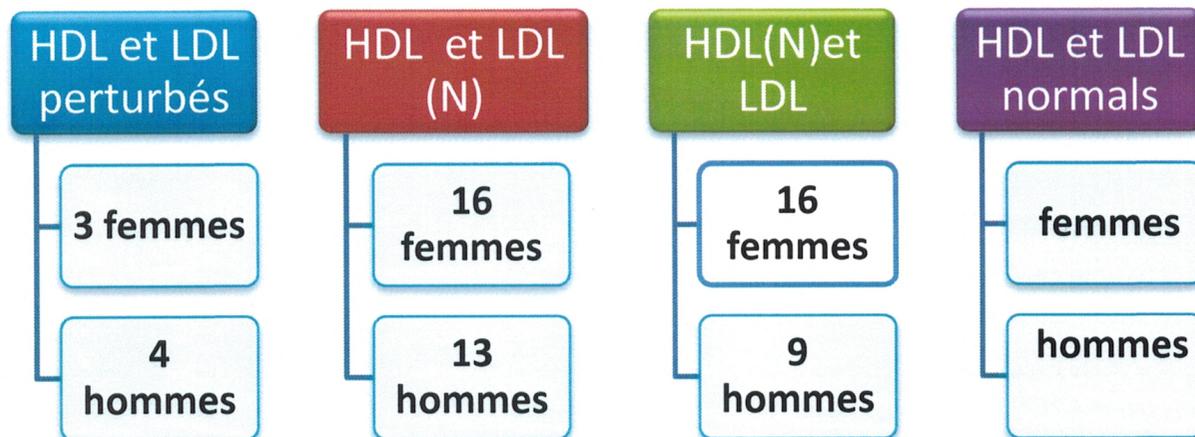


1. Taux de cholestérol total est perturbé :

Le nombre total de personnes ayant un taux de cholestérol total perturbé au total de 108 /200 l'équivalent de 54% dont on a pu les classer en fonction des taux de HDL et LDL ainsi que sexe:

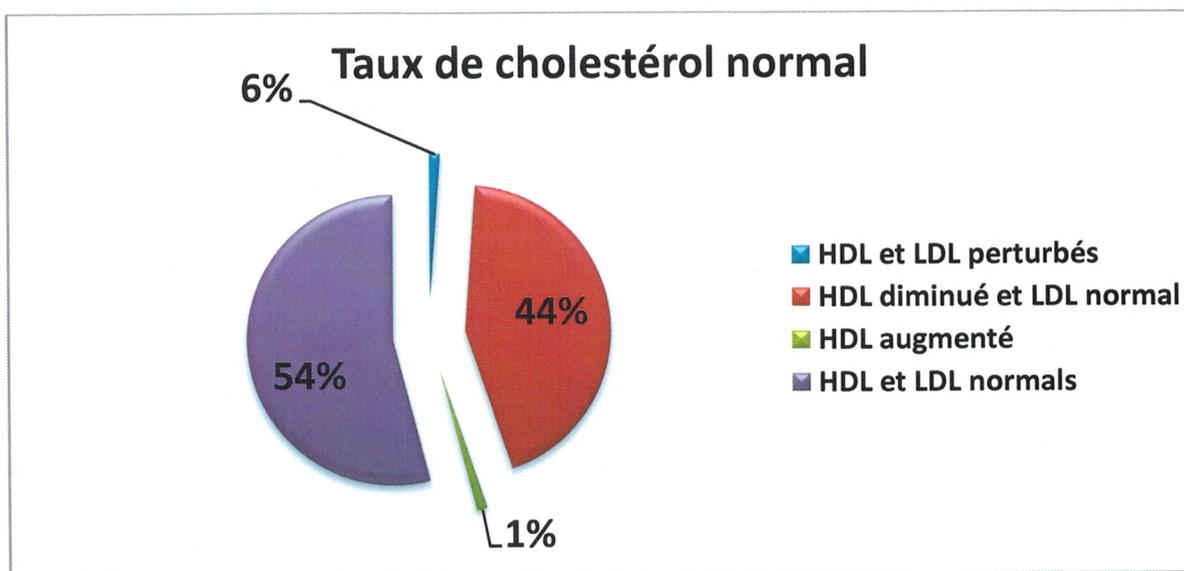


Les résultats d'analyse de HDL et LDL en fonction de sexe chez les personnes dont le taux de cholestérol est perturbé:

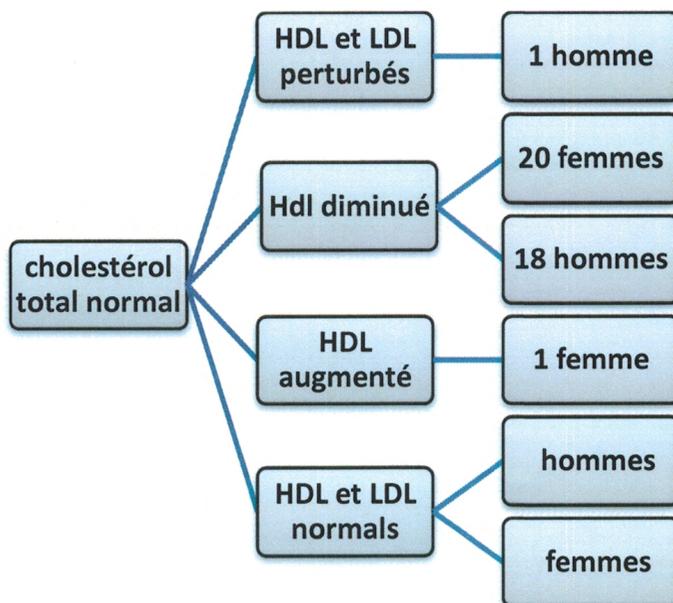


2. Taux de cholestérol total est normal :

Le nombre total de personnes ayant un taux de cholestérol total perturbé au total de 92 /200 l'équivalent de 46% dont on a pu les classer en fonction des taux de HDL et LDL ainsi que sexe:



Les résultats d'analyse de HDL et LDL en fonction de sexe chez les personnes dont le taux de cholestérol est normal :



a.5. Seuil d'intervention :

-Quand les mesures hygiéno-diététiques sont insuffisantes ou inefficaces, le recours d'un traitement pharmacologique peut s'imposer selon l'évaluation du risque global dans le respect des indications validées des médicaments hypocholestérolémiants. Le seuil d'interventions indiqué est le niveau du LDL-cholestérol exprimé en g/L (tableau). Le choix du traitement hypolipémiants repose sur l'analyse de la dyslipidémie et sur le niveau de preuve des médicaments.

-En cas d'hypercholestérolémie pure ou prédominante, la classe des statines doit être privilégiée pour le niveau de preuve acquis principalement par la pravastatine et la lovastatine. Les fibrates sont préférés en cas d'hypertriglycéridémie mais leur niveau de preuve est moindre, avec notamment l'absence d'impact sur la mortalité totale. En cas d'abaissement insuffisant du niveau de cholestérol, l'étape suivante est la combinaison d'une résine à une statine. La combinaison d'une statine et d'un fibrate est déconseillée en raison du risque accru de rhabdomyolyse.

Tableau

**Seuils d'intervention diététique
Et médicamenteuse pour la prise en charge de l'hypercholestérolémie
Basées sur le taux de LDL cholestérol (g/l)**

**Régime Médicaments
(g/L) (g/L)**

Homme < 45 ans,
femme < 55 ans
sans facteurs de risque* > 1,6 > 2,2

+ 1 facteur de risque* > 1,6 > 1,9

+ 2 facteurs de risque* > 1,6 > 1,6

> 2 facteurs de risque* > 1,3 > 1,3

* : *facteurs de risque cardiovasculaire : hypertension artérielle, diabète, tabagisme, HDL-C < 0,35 g/L, antécédents de maladie coronaire précoce, âge (homme > 45 ans, femme > 55 ans ou ménopausée).*

2.Prise en charge médicamenteuse :

Plusieurs classes thérapeutiques sont à considérer chez le patient polyathéromateux. Les antiagrégants plaquettaires sont indiqués quelle que soit la localisation ; lorsque les localisations sont multiples, ce traitement doit être intensifié. Bien que des études complémentaires soient encore nécessaires pour certaines localisations spécifiques, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et les statines sont aussi des thérapeutiques de premier plan chez le patient polyvasculaire.

2.1.Traitement anti thrombotique :

2.1.1. Les antiagrégants plaquettaires :

Ils agissent directement sur la fonction plaquettaire, donc sur l'hémostase primaire. Ils sont utilisés pour éviter la thrombose plaquettaire, notamment chez le patient coronarien et le patient bénéficiant d'une dilatation artérielle ou coronaire avec la pose d'un stent. Ils représentent le traitement de première intention, les différentes études comparatives menées à ce jour permettent de proposer :

a-l'aspirine :

à des doses de 75 à 250 mg/j lorsqu'il s'agit d'une atteinte coronaire isolée (symptomatique ou non). L'acide acétylsalicylique inhibe l'agrégation plaquettaire, en bloquant la synthèse du thromboxane-A2. L'activité sur l'agrégation plaquettaire se manifeste déjà à faibles doses et perdure jusque 4 à 6 jours après l'arrêt du traitement.

**Il est contre-indications :* en cas de

- Hypersensibilité à l'un des composants.
- Ulcères gastriques et duodénaux.
- Propension accrue (pathologique) aux hémorragies.
- Situations cliniques à risque d'hémorragie.
- Thérapie concomitante avec des anticoagulants (p.ex. dérivés de la coumarine, héparine).
- Déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase.
- Asthme ou hypersensibilité connue aux salicylés, allergie croisée avec d'autres anti inflammatoires non-steroidiens (AINS) et avec la tartrazine.
- Déficiences graves de la fonction rénale.
- Pendant la grossesse, surtout lors des 3 derniers mois.
- Insuffisance hépatique, particulièrement en cas d'usage chronique de doses élevées.

*Les effets indésirables :

-Troubles gastro-intestinaux (nausées, diarrhées, vomissements), hémorragies intestinales et gastriques, ulcères gastrique et intestinal, melaena et saignement occulte pouvant occasionner une anémie ferriprive.

Le traitement doit être arrêté si une hémorragie gastro-intestinale se produit.

Plutôt rarement des réactions d'hypersensibilité (crises de dyspnée, réactions cutanées, angioedème, choc anaphylactique, bronchospasmes). Une allergie croisée avec d'autres anti-inflammatoires non-stéroïdiens peut se manifester. Des réactions d'hypersensibilité ont surtout été observées chez des patients présentant de l'asthme ou une rhinite chroniques.

-Insuffisance rénale aiguë, surtout chez les patients avec insuffisance rénale préexistante, ou décompensation cardiaque, cirrhose hépatique, syndrome néphrotique ou lors de traitement concomitant par diurétiques.

-Des cas isolés d'élévations des transaminases hépatiques, d'hypoglycémie et de réactions cutanées sévères ont été décrits, ainsi que des cas isolés de thrombopénie.

b- le clopidogrel :

il est indiqué dans la Réduction des évènements liés à l'athérosclérose (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral) chez les malades présentant des antécédents de manifestations cliniques d'athérosclérose définies par un accident vasculaire cérébral ischémique (datant de plus de 7 jours et de moins de 6 mois), un infarctus du myocarde (datant de quelques jours à moins de 35 jours) ou une artériopathie oblitérante des membres inférieurs établie.

* Mode d'action :

Antagoniste spécifique et irréversible des récepteurs plaquettaires de l'adénosine diphosphate (ADP) appartenant à la famille des thiénoopyridines et inhibant de façon spécifique et puissante l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP et prolongeant le temps de saignement.

* Posologie :

Adulte et sujet âgé: 1 comprimé de 75 mg par jour, à prendre au cours ou en dehors des repas.

*Contre-indications :

- Antécédents d'hypersensibilité au clopidogrel ou à tout autre constituant du médicament.
- Insuffisance hépatique sévère
- Lésion hémorragique évolutive (ulcère gastro-duodéal, hémorragie intra-crânienne).
- Allaitement

* Mises en gardes :

En cas d'intervention chirurgicale, interrompre la cure une semaine avant.

A ne pas recommander en cas d'angor instable, d'angioplastie transluminale avec pose de stent, de pontage aortocoronarien, d'accident aigu vasculaire cérébral ischémique (de moins

d'1 semaine).

Ne pas instaurer la cure dans les premiers jours d'un infarctus du myocarde.
A éviter en cas de risque de saignement surtout au niveau des lésions gastro-intestinales et intra-oculaires, de risques hémorragiques liés à un traumatisme, à une intervention chirurgicale ou à toute autre étiologie.

*Effets indésirables :

- Assez fréquents: purpura, ecchymose, hématome, épistaxis.
- Troubles hépatiques et biliaires (3,5%).
- Rares:
hématomes, hématuries, saignements oculaires (principalement conjonctivaux), saignements intra-crâniens (0,4%).
Survenue possible de dyspepsie, douleurs abdominales, diarrhées, et nausées, pouvant nécessiter l'arrêt du traitement.
Moins fréquents: constipation, odontalgie, vomissement, flatulence, gastrite.
Réactions cutanées et des phanères: rash, prurit.
Rares: céphalées, sensations ébrieuses, vertiges, paresthésies.

* Evaluation des effets de clopidogrel seul ou en association avec l'AAS : étude « CURE » :

Les résultats de l'étude CURE (New England Journal of Medicine) montrent qu'un traitement prolongé par le clopidogrel réduit de 20 %, le risque d'une crise cardiaque, d'un accident vasculaire cérébral et de décès par maladie cardiovasculaire chez les patients souffrant d'un **syndrome coronarien aigu** (angine instable et infarctus du myocarde sans ondes Q

Les bienfaits du traitement par le clopidogrel sont apparus en l'espace de quelques heures chez les patients admis à l'hôpital en raison d'un syndrome coronarien aigu. L'étude a également montré que le clopidogrel, administré en plus du traitement standard incluant l'AAS, a entraîné des bienfaits qui se sont accrus tout au long de l'étude d'une durée de 12 mois.

Dans le cadre de l'étude CURE, le traitement standard a inclus l'AAS et d'autres médicaments couramment administrés en cas de troubles cardiovasculaires et cardiaques, tels que des anticoagulants, des inhibiteurs de l'EC, des bêta-bloquants et des hypolipidémians. Les résultats ont également confirmé l'excellent dossier d'innocuité global du clopidogrel. On a noté une augmentation de 1 % (soit 3,7 % par rapport à 2,7 %) de l'incidence des saignements majeurs lorsque le clopidogrel a été associé à l'AAS.

CURE était une étude multicentrique, contrôlée par placebo, à répartition aléatoire et à double insu, menée chez 12 562 patients de 482 centres répartis dans 28 pays. L'objectif principal était de comparer l'efficacité et l'innocuité à court et à long terme du clopidogrel, administré en plus du traitement standard (incluant l'AAS à une dose de 75 à 325 mg/jour), par rapport à celles du traitement standard seul (incluant l'AAS à une dose de 75 à 325 mg/jour) dans la prévention des crises cardiaques, des accidents vasculaires cérébraux et des décès par maladie cardiovasculaire chez les patients souffrant d'un syndrome coronarien

aigu. On a administré une dose d'attaque de 300 mg de clopidogrel (ou un placebo) à tous les patients (lors de leur admission à l'urgence), puis une dose de clopidogrel à 75 mg (ou un placebo), une fois par jour, en plus du traitement standard, tout au long de l'étude. Dans le cadre de cette étude, le traitement standard a inclus l'AAS en plus d'autres médicaments tels que des anticoagulants, des inhibiteurs de l'ECA, des bêta-bloquants et des hypolipémiants.

2.1.2. Les antivitamines K

La vitamine K intervient dans la synthèse, par le foie de 4 molécules de la coagulation, les facteurs II, VII, IX et X, et de 2 inhibiteurs de la coagulation, la protéine C et la protéine S. La vitamine K est un cofacteur de la carboxylase ; la gamma-carboxylation permet la fixation des facteurs sur les phospholipides des membranes cellulaires.

Les AVK empêchent le mécanisme de réduction de la vitamine K (n'est pas active quand elle est oxydée), empêchant ainsi la synthèse des facteurs vitamine K dépendants. 90% de la vitamine K absorbée circule liée à l'albumine, et donc inactive, cela explique l'action prolongée des AVK après arrêt du traitement.

Leur prescription doit être réservée en première intention aux patients ayant une cardiopathie emboligène (prothèse mécanique, rétrécissement mitral, fibrillation auriculaire ...). Elle peut être discutée chez les patients ayant présenté des récurrences malgré un traitement antiagrégant, bien que leur supériorité ne soit pas établie dans ce contexte.

La surveillance biologique est effectuée par le temps de Quick (TP) et l'INR (International Normalized Ratio). L'INR est le rapport du TP du patient sur celui d'un témoin. Plus l'INR est élevé plus le patient est anticoagulé.

La posologie est adaptée en fonction de l'indication et de l'INR :

- pour le traitement d'une insuffisance cardiaque ou d'un trouble du rythme, l'INR requis se situe entre 2 et 3.
- pour une couverture anticoagulante d'une prothèse valvulaire mécanique, l'INR requis est de 3 à 4,5.

A noter, efficacité si INR > 2 et risque hémorragique si INR > 3

Certaines associations médicamenteuses peuvent :

- soit diminuer l'effet des antivitaminiques K (phénobarbital, rifampicine)
- soit majorer son effet (les fibrates), l'aspirine

En cas d'accident de surdosage par un antivitaminique K, le traitement repose sur :

- l'arrêt du traitement,
- l'injection en intraveineux de vitamine K1 de 20 à 50 mg, voire le recours à du PPSB (Kaskidil) en intraveineux avec une posologie est de 0,5 à 1 ml / kg.

Parmi les anti vitamines K : le Prévican® et le Sintrom® d'action intermédiaire, Le Trexane d'action courte (48H).

*L'évaluation des effets des antivitamines K seul ou en association avec AAS :

Les antivitamines K ont été évaluées dans deux périodes du post-infarctus : à un stade précoce par les études des années 60 à 70, puis sur le long terme par des travaux des années 80.

*Les antivitamines K à un stade précoce

Une stratégie d'introduction précoce des antivitamines K, dès les premiers jours de l'infarctus du myocarde, a été évaluée lors d'un suivi sur le premier mois post-infarctus. Trois études randomisées (Medical Research Council , Bronx Municipal et Veterans Administration Cooperative) ont montré une même tendance sur la mortalité, avec un effet statistiquement favorable dans l'étude Bronx Municipal mais neutre dans les deux autres. Une réduction des accidents vasculaires cérébraux et des embolies pulmonaires était notée dans les trois études mais non significative dans la Bronx Municipal . Les études autopsiques ont montré que le traitement par antivitamines K réduisait les thromboses intracavitaires et les embolies systémiques.

*Les antivitamines K à long terme

Cet effet a été étudié dans les études Sixty Plus et WARIS dont les résultats réunis ont fait l'objet d'une méta analyse. Lors d'un suivi à 6 mois sur 4 344 patients, la réduction de mortalité est de 22 %, la réduction de récurrences d'infarctus est de 50 % et les complications thromboemboliques sont réduites de 56 %. Dans ces deux études, une posologie forte d'antivitamines K a été utilisée (INR compris entre 2,6 et 4,8) et s'est accompagnée d'une augmentation de l'incidence des accidents hémorragiques des anticoagulants. Plus récemment, l'étude ASPECT (INR : 2,8-4,8) a montré des résultats cohérents avec une réduction de mortalité de 10 % (non significative) et une baisse significative des accidents vasculaires cérébraux et réinfarctus.

*Comparaison aspirine et antivitamines K

Le German-Austrian Trial (942 patients) et l'étude EPSIM [21] (1 303 patients) ont comparé l'aspirine aux antivitamines K. Il n'y avait pas de différence en termes de mortalité et de récurrences d'infarctus mais une augmentation des événements gastro-intestinaux dans le groupe aspirine et des hémorragies dans les groupes antivitamines K. La méthodologie et la puissance de ces études étaient insuffisantes pour envisager de répondre à la question de la supériorité d'un traitement.

*Association aspirine et antivitamines K

Les résultats de l'étude CARS qui a recherché l'effet de l'association de l'aspirine et de faibles doses d'antivitamines K sont négatifs. Il faut y voir là l'inefficacité confirmée des antivitamines K à faibles doses. D'autres études sur le même schéma thérapeutique sont en cours.

2.2.Traitement ayant un effet de « protection » vasculaire

2.2.1.Les statines

Les statines, ou inhibiteurs de l'HMGCoA réductase sont des hypocholestérolémiant puissant dont l'effet bénéfique sur la morbi-mortalité cardiovasculaire a été légèrement démontré. Le caractère précoce de ce bénéfice (dès la première année) et le fait qu'il concerne aussi bien les patients ayant une hypercholestérolémie que ceux ayant un taux du cholestérol normal (étude CARE avec pravastatine) suggèrent que ces molécules pourraient avoir un effet direct sur la plaque allant au-delà de la simple réduction du cholestérol sanguin . Cette hypothèse est confrontée par les études expérimentales sur les effets des statines. La prescription des statines doit donc être large chez les patients ayant déjà présenté une manifestation clinique de l'athérosclérose. Le seuil d'interventions chez ces patients fixé à 1.3 g/l de LDL pourrait être abaissé à 1 g/l au vu de la présentation récente des résultats de l'étude HPS démontrant un bénéfice net de la simvastatine (réduction significative de la mortalité et des événements cardiovasculaires) chez des patient a risque vasculaire (antécédent cardiovasculaires et/ou diabète) , et ce , indépendamment de leur niveau de cholestérol initial (plus du tiers des patients avaient a l'inclusion un taux de LDL inférieur à 1.2 g/l)

Parmi eux on peut citer :

- l'atorvastatine
- la fluvastatine
- la pravastatine
- la rosuvastatine, la plus récente
- la simvastatine

- Les statines sont contre-indiquées en cas de myopathie, d'insuffisance hépatique (ou d'élévation prolongée des transaminases à plus de trois fois la normale) et d'insuffisance rénale sévère (pravastatine).
- Les effets indésirables les plus fréquents sont les douleurs musculaires, les élévations des enzymes musculaires (CPK) et des transaminases (ASAT et ALAT).
- La surveillance biologique repose sur un contrôle effectué de un à trois mois après l'initiation du traitement : exploration d'une anomalie lipidique (cholestérol total, c-HDL et triglycérides) + ASAT + ALAT. Un contrôle annuel est suffisant, une fois le bilan stabilisé. Le dosage systématique des CPK n'est pas nécessaire en l'absence de facteurs favorisants (hypothyroïdie, insuffisance rénale, antécédents personnels ou familiaux de maladie musculaire génétique, antécédents d'effet indésirable musculaire sous statine ou fibrate, alcoolisme, âge supérieur à 70 ans).

***Mise en garde :**

Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency, l'agence anglaise de surveillance des médicaments vient de mettre en garde les personnes soignées avec certaines statines et qui consomment en même temps du jus de pamplemousse. Cette association augmente dit l'agence le risque d'un effet secondaire possible des statines : la rhabdomyolyse.

Le risque est plus élevé avec le Zocor ou simvastatin et le Lipitor. Le pamplemousse contient en effet un produit qui diminue l'activité d'un enzyme hépatique impliqué dans le métabolisme du médicament. La consommation régulière de jus de pamplemousse peut conduire ainsi à des niveaux excessivement élevés du médicament dans le sang.

2.2.2. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)

Les IEC bloquent l'enzyme responsable de la conversion de l'angiotensine I, inactive, en angiotensine II. L'angiotensine II est un puissant agent vasoconstricteur. Ils entraînent :

- une augmentation de l'activité rénine plasmatique,
- une réduction des taux plasmatiques d'angiotensine II et d'aldostérone.
- la baisse la pression artérielle par réduction des résistances périphériques totales.

La baisse de la tension artérielle est obtenue 1 à 2 heures après la prise de **captopril (Lopril®)**. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion induisent une **vasodilatation rénale**.

La **natriurèse** est discrètement augmentée sans modification de la **kaliurèse**.

A long terme, ils augmentent le débit cardiaque chez l'insuffisant cardiaque. La réduction de la tension artérielle ne s'accompagne pas :

- d'une hypotension orthostatique,
- de variation des volumes plasmatiques.

Le régime désodé et les diurétiques potentialisent l'effet antihypertenseur des IEC.

Lors d'un essai récent (étude HOPE) les résultats démontrent une réduction d'environ 25% de la morbi-mortalité cardiovasculaire grâce à la prescription de ramipril (appartenant à la famille des IEC) à des patients à haut risque cardiovasculaire (ayant des antécédents d'accident vasculaire cérébral ou d'infarctus du myocarde ou l'artérite ou des facteurs de risque multiples dont le diabète) confortent les arguments expérimentaux sur les propriétés anti-athéromateuses des IEC. Ces résultats devraient conduire à une prescription large de ces molécules chez les patients poly-athéromateux

*Les IEC sont contre-indications en cas

- L'insuffisance rénale
- Les troubles immunologiques
- Le collagénose pour le captopril, (Lopril®)
- La grossesse

La vérification de la créatinine, de la kaliémie et de l'absence d'une leucopénie tous les 15 jours sont systématiques lors de l'instauration du traitement.

Quelques exemples des IEC : **Rénitec®** énalapril, **Lopril®** captopril, **Triatec®** : ranipril, **Coversyl®** : perindopril

*Évaluation de l'efficacité des traitements

Le but principal est la diminution de la morbidité (nombre d'accidents) et de la mortalité cardio-vasculaire. Ce résultat est parfois difficile à mettre en évidence car nécessite un suivi régulier et prolongé (sur plusieurs années, voire plus) de nombreux patients.

À plus court terme, on peut tester l'efficacité du produit testé en mesurant le rapport intima sur média sur une artère carotide⁶ et essayer de prouver la stabilisation de ce rapport, voire sa diminution, ce qui témoignerait d'une régression de l'athérome. Cette méthode est assez simple puisqu'elle ne nécessite qu'une échographie Doppler vasculaire. Elle est largement utilisée pour évaluer l'efficacité des traitements.

3/prise en charge spéciale :

En cas d'obstruction ou de rétrécissement artériel important par de l'athérome, trois types de geste peuvent être proposés, le choix reposant sur l'artère atteinte et le terrain.

- Un pontage chirurgical permet de dériver le sang en aval de la plaque d'athérome responsable des signes.
- Une angioplastie peut être faite : un ballon est introduit dans l'artère, gonflé au niveau de la plaque qui est écrasée contre la paroi artérielle, ce qui permet la levée de l'obstacle. Le risque principal est la récurrence de la sténose, fortement diminuée par la mise en place d'un stent, petit ressort métallique, et par la mise sous antiagrégants plaquettaires
- L'ablation chirurgicale de la plaque peut être également proposée. Elle est faite essentiellement au niveau d'une artère carotide.

Les traitements les plus modernes de l'athérosclérose (revascularisation, etc.) ne sont que marginalement efficaces en l'absence de prévention associée.

C-Prévention

La prévention regroupe l'ensemble des mesures visant à réduire l'incidence de la maladie ou de ses complications. On distingue deux niveaux de prévention

-La prévention primaire : les mesures sont destinées à des sujets n'ayant pas encore présenté des manifestations de la maladie mais dont le niveau de risque global estimé élever va justifier une prise en charge des facteurs de risque.

-La prévention secondaire : les mesures s'adressent à des sujets ayant déjà des signes (symptomatiques ou non, cliniques ou paracliniques) de la maladie et tentent d'en prévenir la récurrence

Il existe deux stratégies: individuelles et collectives

1. Individuelles

Une stratégie individuelle peut être appliquée à 2 stades de la prévention. D'une part en prévention primaire dès lors que le niveau de risque global d'un individu a été évalué comme suffisamment élevé. Les mesures de prévention vont alors viser à abaisser le niveau des différents facteurs de risque de l'individu concerné. La démarche de prévention doit être expliquée et accompagnée par le médecin traitant pour assurer l'observance au long cours, et éviter les abandons fréquents dans cette situation où le patient, le plus souvent asymptomatique, peut perdre sa motivation. Cette stratégie individuelle peut être étendue aux membres de la famille d'autant que l'interrogatoire suggère un facteur héréditaire (infarctus du myocarde avant 60 ans, obésité familiale, hypercholestérolémie familiale). D'autre part, en prévention secondaire, la prise en charge des facteurs de risque est capitale pour le pronostic mais doit s'articuler avec les mesures thérapeutiques habituelles de revascularisation combinées aux anti-ischémiques (principalement les β -bloquants), aux anti-thrombotiques (aspirine et clopidogrel), et aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion, notamment en cas de dysfonction ventriculaire gauche et (ou) d'insuffisance cardiaque.

2. Collectives

La nécessité d'une stratégie collective s'appuie sur la reconnaissance du fait que, dans les populations comme celles connaissant un mode de vie « à l'occidentale », la majorité des individus est exposée à un ou plusieurs facteurs de risque. Les causes majeures sont les habitudes alimentaires nationales inadaptées, une activité physique insuffisante ou nulle, l'obésité et le tabagisme. Une stratégie globale doit impliquer la population et le praticien au sein d'associations ou d'agences pour la santé utilisant des programmes éducatifs sanitaires relayés, par les médias. Le rôle du praticien est important, car il doit exercer une influence positive sur les politiques de promotion de la santé par le biais de la communication avec les patients et leur entourage. Outre l'exemple qu'ils peuvent eux-mêmes donner d'un comportement sain, ils peuvent susciter une prise de conscience du public en modifiant les attitudes et le comportement en matière de santé, notamment pour le problème du tabagisme sur le lieu de travail. Si un dépistage de masse n'est pas économiquement envisageable et rentable, l'éducation de masse paraît possible et doit commencer très tôt,

par exemple chez l'enfant, dès la scolarité, par la modification de l'environnement scolaire (repas à la cantine, éducation physique sportive régulière). L'autre phase du programme d'éducation est plus directement orientée vers la population générale et cherche à modifier les habitudes de vie et les conditions environnementales qui augmentent le risque de maladie. Cette phase requiert le support des médias et l'aide des industries pharmaceutiques et des fabricants de produits alimentaires. Le seul dépistage de masse économiquement acceptable porte sur les membres de la famille d'un sujet individualisé comme à haut risque. Il s'agit en fait d'une stratégie individuelle étendue en stratégie familiale.

Conclusion :

L'athérosclérose est une maladie focale et disséminée. Pathologie fréquente et grave : c'est la première cause de mortalité dans les pays industrialisés. Les localisations sont aortique, coronarienne, carotidienne, rénale et les membres inférieurs.

La formation des plaques athéromateuses débute dans l'adolescence et n'a une traduction clinique qu'après de nombreuses années. . A noter cependant que pour les 3 principaux facteurs identifiés, **hypercholestérolémie**, **hypertension artérielle** et **tabac**, qui sont des paramètres quantitatifs, le risque augmente graduellement avec l'importance de l'anomalie ce qui permet de définir des populations à plus ou moins haut risque.

Les événements cliniques sont liés à la transformation de la plaque simple en plaque compliquée. Cette transformation touche les plaques « vulnérables » et implique des phénomènes inflammatoires, une activation plaquettaire puis une thrombose intra luminale. C'est la thrombose qui est responsable des phénomènes d'occlusion brutale du vaisseau ou des embolies distales et donc de la gravité de la maladie.

La cohérence des données de l'épidémiologie descriptive ou analytique avec celles fournies par les essais de prévention ainsi que celles provenant de l'observation clinique ou de l'expérimentation ne peut manquer d'impressionner cette cohérence d'ensemble est un argument puissant en faveur de l'hypothèse nutritionnel comme facteur étiologique prédominant de l'athérosclérose coronarien est du rôle étiologique de l'hypertension vis-à-vis de l'athérosclérose cérébrales .elle justifie la prévention cardiovasculaire qui devient maintenant un problème de santé publique.il s'agit de mettre au point une stratégie de prévention qui soit capable de maîtriser un des fléaux de la société moderne.

Il reste à diffuser la prévention. C'est sans aucun doute la tâche des prochaines années. Une stratégie à mettre en place comporte bien entendu le dépistage et le traitement des sujets exposés ,mais aussi et peut être surtout ,une approche communautaire qui facilite le respect des règles des préventions par la population .en particulier les prescriptions diététiques visant à réduire la cholestérolémie moyen en dessous de 2gr /l ne semblent pouvoir être respectées qu'après l'apparition d'aillent modifié gardant de bonnes qualités nutritives et de sapidité,maisrépondant aux exigences de cette prévention ,nutritionnelle .ce control de la lypédimie,le traitement correct de l'hypertention,le contrôle du poids, consommation d'alcool limité, la réduction du tabagisme et un accroissement de l'activité physique devrait avoir un effet spectaculaire sur la mortalité et la morbidité cardiovasculaires avant la vieillesse et aussi sur d'autres pathologies graves .

Le scepticisme devant cette avenir radieux nait peut être plus tout à fait de rigueur. La prévention cardiovasculaire pourrait bien être un des grands changements progrès médicaux du prochain siècle.

REFERENCES :

1. ANTONIADES HN, STATHKOS D, SHER CD. Isolation of a cationic polypeptide from human serum that stimulates proliferation of T3 cells. Proc Natl Acad Sci (USA) , 1975, 72 : 2635-2639.
2. BENDITT EP. The origin of atherosclerosis Sci Am , 1977, 236: 74-85.
3. CHAMELEY-CAMPBELL J . CAMPBELL GR, ROSS R. The smooth muscle cell in culture Physiol Rev , 1979 , 59: 1-61.
4. CLOWES AW, KARNOVSKY MJ. Suppression by heparin of smooth muscle cell proliferation in injured arteries Nature, 1977, 265 : 625-626.
5. KHOLER N , LIPTON A. Platelets as a source of fibroblast growth- promoting activity. Exp Cell Res. 1974, 87: 297-301.
6. STEINERT PM, JONES J CR , GOLDMAN RD. Intermediate filaments. J Cell Biol, 1984, 99 : 22s-27s.
7. LOUGH'J, MOORE S. Platelet embolic injury: the healing process. Exp Mol Pathol, 1972, 17: 144.
8. McCULLY KS, WILSON RB. Production of arteriosclerosis by homocystinemia. Am J Pathol. 1970, 61 : 1-12.
9. MOORE S. Endothelial injury and atherosclerosis. Exp Mol Pathol, 1979, 31 : 182-190.
10. ZWAAL RFA . Membrane and lipid involvement in blood coagulation. Biochim Biophys Acta, 1978, 515 : 163-205.
11. ZWAAL RFA. HEMKER HC. Blood cell membranes and homeostasis. Homeostasis, 1982, 11 : 12-39.
12. AHMED SA. GIDDENS DP. Pulsatile poststenotic flow studies with laser Doppler anemometry. J Biomechanics 1984, 17 : 695-705.
13. CLARK JM, GLAGOV S. Transmural organization of the arterial wall : the lamellar unit revisited. Arteriosclerosis, 1985, 5 : 19-34.
14. GEIRINGER E. The mural coronary. Am Heart J. 1951, 41 : 359.
15. ADAMS CW. Lipids, lipoprotein and atherosclerotic lesions. Proc Roy Soc Med (London), 1971, 69 : 902-906.
16. CAPRON L. Athérosclérose. Description et mécanismes, Rev Neurol, 1983, 139 : 167-176.

17. FREIS ED. The Verterans trial and sequelae. Br J Clin Pharmacol, 1982, 13 : 67-72.
18. AMERY et al. Mortality and morbidity results from the European working party on high blood blesure in the elderly trial. Lancet, 1985, 1 : 1349-1370.
19. The Belgian – French Pooling Project. Assesment of type. A behavior by the Bortner Scale and ischaemic heart disease. Eur Heart J, 1984, 5 : 440-446.
20. BLOCH C , RICHARD JL. Les facteurs de risqué dans l'Etude Prospective Parisienne. I : comparaison avec des études étrangères. Rev Epidemiol Santé publique, 1985, 33 : 108-120.
21. CAMBIEN F.RICHARD JL. DUCIMTIEREREP. Etude des antécédents familiaux de cardiopathies ischémiques et d'hypertension artérielle en liaison avec la prévalence des facteurs de risque et l'incidence des cardiopathies ischémiques. L'Etude Prospective Parisienne. Rev Epidemiol Santé Publique, 1980, 28 : 21-37.
22. Management Comittee : the Australian therapeutic trial in mild hypertension. Lancet, 1980, 1 : 1261-1267.
23. CASTELLI WP. Epidemiology of coronary heart disease. The Framingham Study. AMJ Med, 1984, 76 : 4-12.
24. McGILL HC Jr. The geographic pathology of atherosclerosis, Baltimore, Williams and Wilkins 1968.
25. RICHARD JL. Athérosclérose et alcool. Med cardiovasc, 1984, 49: 13-21.