

N° d'Ordre :

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



UNIVERSITÉ DJILLALI LIABES DE SIDI BEL ABBES

FACULTÉ DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE
DÉPARTEMENT DE BIOLOGIE

Mémoire

De fin d'études pour l'obtention du diplôme de **Master**

Domaine : Sciences de la nature et de la vie (S.N.V.)

Filière : Sciences biologiques

Spécialité : Biologie et Pathologie Cellulaire

Intitulé du thème :

Etiologie de l'athérosclérose : une analyse
systématique

Présenté par : **Melle** MAHMOUDI ZAHERA

Mme KRAMELICH MALIKA

Mémoire soutenu devant l'honorable jury composé de :

Président de jury : **Mr** BENABDERRAHAME Mokhtar (M.C.A/ UDL/SBA)

Examineur : **Mme** AOUISSAT Hanane (M.A.A/ UDL/SBA)

Promoteur : **Mr** DIAF Mustapha (M.C.A/ UDL/SBA)

Co-Promoteur : //

Année universitaire 2020 - 2021

Session : « Juin »

Dédicaces

Au nom du dieu le clément et le miséricordieux louange à ALLAH le tout puissant.

Je dédie ce modeste travail :

- *À mon cher père Mouhamed,*
- *À ma chère mère Zouaouia,*

Qui n'ont jamais cessé, de formuler des prières à mon égard, de me soutenir et de m'épauler pour que je puisse atteindre mes objectifs. Puisse dieu le tout puissant vous préserver du mal, vous combler de santé, de bonheur, et vous procurer une longue vie.

- *À toute ma famille, qui porte le nom Mahmoudi.*
- *À mon cher fiancé Zine-Eddine,*
- *À toutes mes chères amies, et mes proches.*
- *À tous mes collègues de la promotion biologie et pathologie cellulaire 2020 /2021.*
- *À ma chère binôme Kramelich Malika pour tout ce qu'elle a fait pour la réussite de notre travail.*
- *À tous ceux qui m'ont aidé à réaliser ce travail.*
- *À tous ceux que j'aime.*

ZAHERA

Remerciements

En premier lieu et avant tous, je remercie le Bon Dieu, tout puissant, de m'avoir donné la volonté et le courage d'achever mes études, ainsi que l'audace pour dépasser les difficultés.

Je remercie mes très chers parents qui m'ont toujours encouragée dans la poursuite de mes études, ainsi que pour leur aide, leur compréhension et de leur soutien.

Je tiens à remercier mon encadreur Monsieur DIAF Mustapha, Docteur à l'Université de Djillali Liabes Sidi Bel Abbes, de m'avoir proposé le sujet de mon mémoire. Je le remercie aussi de son suivi permanent de mon travail, ses remarques et suggestions sans lesquelles ce mémoire n'aurait pas lieu.

Je tiens à exprimer toute ma gratitude aux membres du jury :

Docteur BENABDEERRAHMANE Mokhtar pour avoir accepté de présider ce jury.

Madame AOUISSAT Hanane pour avoir accepté de participer à ce jury.

Mes remerciements s'adressent également à :

Mes enseignants sans exception

Tous ceux qui m'ont aidé de près ou de loin pour la finalisation de ce travail.

Résumé

Introduction : l'athérosclérose est une maladie chronique et évolutive caractérisée par des dépôts de lipides et d'éléments fibreux dans la paroi des artères. Les travaux menés ces vingt dernières années montrent clairement qu'elle correspond à un processus inflammatoire chronique qui peut aboutir à un événement clinique aigu par rupture de la plaque d'athérosclérose et thrombose.

Objectif : le but de cette étude est de réaliser une analyse systématique des articles traitants les facteurs de risque de l'athérosclérose et des maladies cardiovasculaires.

Matériels et méthodes : La base de données, PubMed, a fait l'objet d'une recherche d'articles publiés en anglais. Les études sélectionnées concernent des essais épidémiologiques et d'observation ou de cohorte publiée évoquant les facteurs de risque de l'athérosclérose, des maladies coronariennes et des complications cardiovasculaires.

Résultats : 13 études ont été incluses avec une analyse indépendante de plusieurs facteurs de risque d'athérosclérose. Les résultats de ces études suggèrent que l'HDL cholestérol est bénéfique contre les incidents cardiovasculaires et la mortalité chez les individus présentant un HDL anti-inflammatoire fonctionnant de manière optimale conservent la relation inverse du HDL-c avec les événements cardiovasculaires. L'insuline iv et l'Exénatide iv pourraient avoir activé les voies cardioprotectrices dans une mesure similaire. La concentration de mercure n'est associée à aucune maladie cardiovasculaire, ni à la consommation de poisson ou d'acides gras n-3, les associations sont restées nulles. Cependant, les acides gras sériques sont associés à l'incidence de la coronaropathie, de maladies cardiovasculaires athéroscléroseuses, d'évènements cardiovasculaires. Le nombre total de mesures de pression artérielle par jour a également été négativement associé au risque d'évènement cardiovasculaire ($p=0,001$) et à l'augmentation du risque d'évènements cardiovasculaires ($p=0,002$).

Conclusion : Les résultats des études réalisées pour estimer l'association entre l'athérosclérose et ses facteurs de risque modifiables fournissent un bon support et une preuve pour la prévention de l'athérosclérose en améliorant le mode de vie et en développant les traitements appropriés.

Mots clés : athérosclérose, facteur de risque, analyse systématique, la base de données PubMed.

Abstract

Introduction: Atherosclerosis is a chronic and progressive disease characterized by deposits of lipids and fibrous elements in the lining of the arteries. The work carried out over the last twenty years clearly shows that it corresponds to a chronic inflammatory process which can lead to an acute clinical event by rupture of the atherosclerotic plaque and thrombosis.

Objective: The aim of this study is to perform a systematic review of articles dealing with risk factors for atherosclerosis and cardiovascular disease.

Materials and Methods: The database, PubMed, was searched for articles published in English. The studies selected relate to epidemiological and observational or published cohort trials discussing risk factors for atherosclerosis, coronary heart disease and cardiovascular complications.

Results: 13 studies were included with an independent analysis of several risk factors for atherosclerosis. The results of these studies suggest that HDL cholesterol and beneficial against cardiovascular events and mortality in individuals with optimally functioning anti-inflammatory HDL maintain the inverse relationship of HDL-c with cardiovascular events. Both iv insulin and iv exenatide may have activated the cardioprotective pathways to a similar extent. The concentration of mercury is not associated with any cardiovascular disease, nor with the consumption of fish or n-3 fatty acids, the associations remained null. However, serum fatty acids are associated with the incidence of coronary artery disease, atherosclerotic cardiovascular disease, cardiovascular events. The total number of blood pressure readings per day was also negatively associated with the risk of a cardiovascular event ($p = 0.001$) and the increased risk of cardiovascular events ($p = 0.002$).

Conclusion: The results of studies performed to estimate the association between atherosclerosis and its modifiable risk factors provide good support and evidence for the prevention of atherosclerosis by improving lifestyle and developing appropriate treatments.

Keywords: atherosclerosis, risk factor, systematic review, database PubMed.

ملخص

مقدمة: تصلب الشرايين مرض مزمن ومتطور يتسم بتراكم الدهون والعناصر الليفية في بطانة الشرايين. يُظهر العمل الذي تم إجراؤه على مدار العشرين عامًا الماضية بوضوح أنه يتوافق مع عملية التهابية مزمنة يمكن أن تؤدي إلى حدث سريري حاد عن طريق تمزق لوحة تصلب الشرايين والتخثر. **الهدف:** من هذه الدراسة هو إجراء مراجعة منهجية للمقالات التي تتناول عوامل الخطر لتصلب الشرايين وأمراض القلب والأوعية الدموية. **المواد والطرق:** تم البحث في قاعدة البيانات، PubMed، عن مقالات منشورة باللغة الإنجليزية. الدراسات المختارة تتعلق بتجارب الأوبئة والمراقبة أو المنشورة التي تتناول عوامل الخطر لتصلب الشرايين وأمراض القلب التاجية ومضاعفات القلب والأوعية الدموية.

النتائج: تم تضمين 13 دراسة مع تحليل مستقل للعديد من عوامل الخطر لتصلب الشرايين. تشير نتائج هذه الدراسات إلى أن كوليسترول البروتين الدهني عالي الكثافة (HDL) ومفيد ضد أحداث القلب والأوعية الدموية والوفيات لدى الأفراد الذين لديهم أداء مثالي مضاد للالتهاب HDL يحافظون على العلاقة العكسية لـ HDL-C مع أحداث القلب والأوعية الدموية. قد يكون كل من الأنسولين الوريدي وإكسيناتيد الوريدي قد قام بتنشيط مسارات حماية القلب إلى حد مماثل. لا يرتبط تركيز الزئبق بأي مرض في القلب والأوعية الدموية، ولا مع استهلاك الأسماك أو الأحماض الدهنية n-3، ظلت الارتباطات لاغية. ومع ذلك، ترتبط الأحماض الدهنية في الدم بحدوث أمراض الشرايين التاجية وأمراض القلب والأوعية الدموية وتصلب الشرايين والأحداث القلبية الوعائية. كما ارتبط العدد الإجمالي لقراءات ضغط الدم في اليوم سلبيًا بخطر حدوث حدث قلبي وعائي (ع = 0.001) وزيادة خطر الإصابة بأحداث قلبية وعائية (ع = 0.002).

الخلاصة: نتائج الدراسات التي أجريت لتقدير العلاقة بين تصلب الشرايين وعوامل الخطر القابلة للتعديل توفر دعمًا جيدًا ودليلاً للوقاية من تصلب الشرايين من خلال تحسين نمط الحياة وتطوير العلاجات المناسبة.

الكلمات المفتاحية: تصلب الشرايين، عوامل الخطر، المراجعة المنهجية، قاعدة البيانات

PubMed

Table des matières

Dédicaces	
Remerciements	
Résumé.....	I
ملخص	II
Abstract	III
Table des matières.....	IV
Liste des tableaux.....	VIII
Liste des figures.....	IX
Liste des abréviations.....	X
Introduction.....	1
Rappels Bibliographiques	
Chapitre 1 Généralités sur l'athérosclérose	
1.1 Historique.....	2
1.2 Prévalence d'athérosclérose.....	3
1.3 Définition de l'athérosclérose	3
1.4 Facteurs de risque	4
1.4.1 Les facteurs de risque modifiables	5
1.4.2 Les facteurs de risque non modifiables	13
Chapitre 2 Physiopathologie de l'athérosclérose	
2.1 Anatomie des artères.....	14
2.2 Structure histologique des artères.....	15
2.2.1 Les trois tuniques de la paroi artérielle normale	15
2.3 La matrice extra-cellulaire	17
2.4 Physiologie des artères.....	18
2.5 Rôles respectifs et athérogenicité des LDL et des HDL	19
2.6 Stades Athéroscléreux.....	21
2.6.1 Stades AHA (l'American Heart Association)	21
2.6.2 Type I	21
2.6.3 Type II	21
2.6.4 Type III.....	21
2.6.5 Type IV.....	22
2.6.6 Type V.....	22

2.6.7 TYPE VI	24
Chapitre 3 Diagnostic et traitement de l'Athérosclérose	
3.1 Diagnostic de l'athérosclérose.....	27
3.1.1 Analyse des paramètres biologiques	27
3.1.2 Electrocardiogramme	27
3.1.3 Echo Doppler	28
3.1.4 Artériographie	29
3.2 Traitement de l'athérosclérose	29
3.2.1 Traitements médicaux	29
3.2.2 Traitements chirurgicaux	31
3.3 Prévention de l'athérosclérose	34
3.3.1 Prévention par l'alimentation.....	34
3.3.2 Prévention et risque global	37
Chapitre 4. Matériel & Méthodes	
4.1 Méthodologie de recherche.....	38
4.2 Sélection des études	38
4.3 Présentation de la banque de données 'PubMed'	38
4.3.1 Que signifie PubMed	39
4.4 Extraction de données	40
Chapitre 5. Résultats et Discussion	
5.1 Caractéristiques de l'étude	42
Discussion	51
Conclusion	55
Références bibliographiques	56

Liste des tableaux

	Page
Tableau 1.1 L'hypertension et ses différents stades	09
Tableau 1.2 Les différentes dyslipidémies	11
Tableau 2.1 Résumé des caractéristiques des lipoprotéines	20
Tableau 5.1 Résumé des caractéristiques des études incluses	

Liste des figures

	Page
Figure 1.1 Artère saine et athéroseclérose	04
Figure 1.2 Le tabagisme et athérosclérose	07
Figure 2.1 Structure de la paroi artérielle	17
Figure 2.2 Coupe transversale d'une artère musculaire	17
Figure 2.3 Les différents types de lipoproteins	19
Figure 2.4 La relation entre (Taille/Densité) des lipoprotéines	20
Figure 2.5 Stades de la formation des plaques d'athérome	26
Figure 3.1 Principe de l'effet Doppler	28
Figure 3.2 Les procédures de l'angioplastie	32
Figure 3.3 Pyramide alimentaire du régime méditerranéen	35
Figure 3.4 Pyramide alimentaire d'Okinawa	36
Figure 3.5 Seuils d'intervention thérapeutique	37
Figure 4.1 Présentation de la base de données PubMed	39
Figure 4.2 Organigramme du processus de sélection des études pour la revue	41

Liste des abréviations

ASA : acide acétylsalicylique

CE : Cellules Endothéliales

CHD: Maladie Coronarienne

CHL : Cholestérol

CML : cellules musculaires lisses

DIAGRAM: Diabetes Genetics Replication and Meta-analyse

EGG : Early Growth Genetics Consortium

ERN : Espèces réactives de l'azote

ERO : Espèces réactives de l'oxygène

FR : Facteur De Risque

ECG: Electro-Cardiogramme

HAS : La Haute Autorité de Santé

HCT: Homocystéine

HDL : High density lipoproteins

HTA : L'hypertension artérielle

ISSN : International Standard Serial Number

LDL : Low density lipoproteins

LDL-C : Low Density Lipoprotein

LPL : Lipoprotéine Lipase Endothéliale

MAPA : Mesure Ambulatoire de la Pression Artérielle

MeSH : Indexe les références avalisées à l'aide de son thesaurus

NCBI : National Center for Biotechnology Information

NLM : National Library of Medicine

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PA : paquets-année

PAC : Le pontage aorto-coronarien

Introduction

Introduction

L'athérosclérose est aujourd'hui la cause majeure de morbidité dans les pays développés. Cette atteinte inflammatoire chronique des artères de gros calibre a une étiologie multifactorielle, et une présentation clinique et biologique très variable selon les individus. Les mécanismes physiopathologiques de formation et d'évolution des lésions athéromateuses vasculaires sont liés aux facteurs de risque de cette pathologie (Witztum & Steinberg, 2011).

Le processus de la genèse d'athérosclérose débute par un dysfonctionnement endothélial puis une accumulation des lipides et le recrutement des cellules immunitaires (macrophage). Ces cellules pénètrent dans la paroi artérielle pour former par la suite la plaque d'athérome.

L'athérosclérose apparaît suite à un phénomène physiologique de vieillissement des artères de gros et de moyen calibre engendrant une perte de leur élasticité (durcissement). Il est considérablement accéléré par les facteurs de risque tels que l'âge, le sexe, l'hérédité, les paramètres anthropométriques, le taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c) ainsi que le diabète. Les infiltrats lipidiques au niveau de l'intima formant des plaques d'athéromes qui sont composées également de glucides accumulés dans le sang qui est un phénomène majeur chez les personnes atteintes de diabète (Oluremi, 2020).

L'objectif du présent travail est de réaliser une analyse systématique des études épidémiologiques publiées depuis 5 ans sur les facteurs de risque de l'athérosclérose en tant que complication cardiovasculaire majeure.

Partie Bibliographique

Chapitre 1. Généralités sur l'athérosclérose

Chapitre 1. Généralités sur l'athérosclérose

1.1 Historique

Au milieu du XIXe siècle, Rudolf Virchow invita les pathologistes à découvrir les « irritations » qui en déclenchent la formation. Aux côtés des explications hémodynamiques et diététiques, l'infection fut assez tôt considérée. En 2004, Nieto cite un article français paru en 1889, intitulé « Artérites infectieuses expérimentales ». Ayant infecté par *Salmonella typhi* des lapins dont l'artère carotide avait été lésée à l'aide d'un stylet, Gilbert et Lion concluèrent : « Ainsi se trouve expérimentalement vérifiée cette idée médicale, relativement nouvelle, d'après laquelle l'infection mériterait une place importante dans l'étiologie de l'artérite humaine athéromateuse ».

À la suite des travaux d'Anitschkov et Chalotov (1913), le cholestérol a progressivement dominé la vision étiopathogénique de l'athérosclérose : la plupart des autres explications ont été reléguées dans l'ombre, et l'interrogation étiologique primordiale de R. Virchow a presque entièrement été éclipsée. À partir des années 1970, l'intérêt pour ces questions s'est ravivé avec la renaissance de l'idée inflammatoire (*response to injury hypothesis de R. Ross*), puis avec le constat que les interventions visant à diminuer la concentration du cholestérol sanguin, même les plus puissantes (statines), n'assurent qu'une protection incomplète contre les complications de l'athérosclérose.

Parmi les pistes s'étant rouvertes au cours des 25 dernières années, l'infection a d'abord été considérée comme l'une des plus improbables. L'article fondateur a été publié en 1978 (Fabricant, 2004) : l'infection de poulets avec un herpès virus (virus de la maladie de Marek) induit des lésions combinant un épaissement fibreux et un dépôt de lipides dans les artères. Ces plaques d'« athéro-artériosclérose ressemblant de près à celles des humains » survenaient chez les animaux infectés, qu'une hypercholestérolémie ait ou non été induite par un régime.

En 1988, une petite série cas-témoins finlandaise a décrit une association entre l'existence d'une maladie coronaire et une séropositivité contre une bactérie caractérisée en 1986, *Chlamydia pneumoniae*. Une douzaine d'études ont ensuite montré la trace fréquente de ce micro-organisme dans les plaques athéroscléreuses humaines (Sary *et al.*, 1995). En

1994, une autre série annonçait une association entre maladie coronaire et infection par *Helicobacter pylori*. Publiés en 1997, deux essais cliniques pilotes ont suggéré qu'un traitement antibiotique par macrolide améliore le pronostic de la maladie coronaire. Malgré leurs imperfections, ils ont grandement stimulé l'intérêt pour l'hypothèse infectieuse de l'athérosclérose, car ils faisaient miroiter ses potentialités thérapeutiques.

En 1904, le terme « athérosclérose » est finalement introduit par Felix Marchand (Leipzig) pour signifier l'unité de la maladie (Belahsene, 2016).

1.2 Prévalence d'athérosclérose

La prévalence d'athérosclérose totale (stries lipidiques et lésions surélevées) dans la coronaire droite passait d'environ 60 % dans le groupe d'âge le plus jeune (15- 19 ans) à plus de 80 % chez l'homme et atteignait environ 70 % chez la femme dans le groupe d'âge 30-34 ans (Zieske *et al.*, 2016).

L'athérosclérose est une maladie extrêmement commune dont la prévalence est inversement proportionnelle au degré de richesse de la population étudiée elle est faible en Afrique et en pays asiatiques, elle atteint son apogée aux États-Unis et en Europe (occidentale) et placés dans une position intermédiaire dans les pays de la Méditerranée, elle devrait devenir la principale cause de décès, même dans les pays en développement, d'ici 2025 (Suri *et al.*, 2011).

1.3 Définition de l'athérosclérose

L'athérosclérose a été définie par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en 1958 comme « une association variable de remaniements de l'intima des artères de gros et moyen calibre, consistant en une accumulation locale de lipides, de glucides complexes, de sang et de produits sanguins, de tissu fibreux et de dépôts calcaires ; le tout s'accompagnant de modifications de la media ». En fait, l'athérosclérose aboutit à la formation de plaques au niveau de la paroi des artères. Ces plaques sont composées de dépôts lipidiques riches en cholestérol (athérome) enveloppés par un tissu scléreux, fibreux (sclérose) (Lusis, 2010).

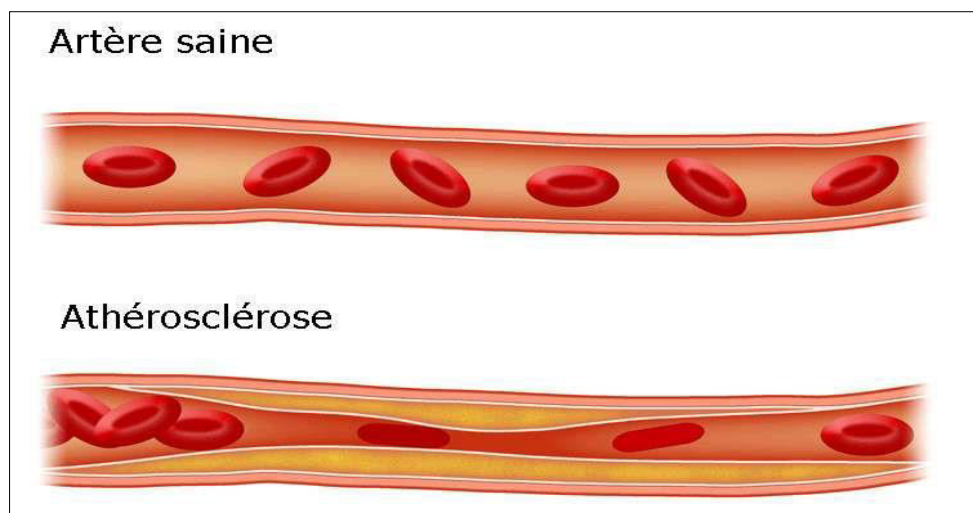


Figure 1.1 Artère saine et athérosclérose (Leigh *et al.*, 2017)

1.4 Facteurs de risque

Les facteurs de risque de l'athérosclérose, ou d'une maladie en général, représentent les éléments favorisant sa survenue car il est impossible de définir une cause unique responsable de l'apparition de la maladie. Des études épidémiologiques rétrospectives et prospectives menées sur un grand nombre de sujets ont permis d'associer diverses situations ou pathologies à l'apparition de l'athérosclérose (**Chen *et al.*, 2017**).

Pour affirmer avec certitude l'existence d'un lien entre l'athérosclérose et un facteur de risque, il doit exister une relation mathématique statistique forte retrouvée dans plusieurs études et aussi une explication scientifique du lien de causalité. De plus on doit également prouver que la suppression du facteur devient une situation préventive de l'apparition de la maladie.

Très fréquemment on pourra observer la coexistence de plusieurs facteurs de risque chez le patient, certains ne seront cependant pas corrigibles car indissociables du patient. Il est noté que lorsqu'un patient présente plusieurs facteurs de risque, l'augmentation du risque n'est pas additive mais synergique c'est-à-dire que chaque facteur de risque augmente le risque provoqué par les autres et réciproquement.

La Haute Autorité de Santé (HAS) recommande d'évaluer systématiquement le risque cardiovasculaire afin de procéder à une prise en charge hygiéno-diététique et médicale la plus adaptée au profil du patient.

1.4.1 Les facteurs de risque modifiables

a. Surpoids et obésité

Le surpoids et l'obésité sont définis comme une accumulation anormale et excessive de graisses pouvant nuire à la santé. L'obésité est très généralement liée à un déséquilibre entre les apports et les dépenses caloriques, cela sera donc lié au manque d'exercice physique et à la sédentarité. En 2014, dans le monde on comptabilisait près 1.9 milliard d'individus en surpoids et 500 millions en situation d'obésité. Autrefois, ce trouble était réservé aux pays industrialisés mais désormais il se généralise dans les pays à revenu faible ou intermédiaire. Cette affection touche même les jeunes enfants, cela va augmenter le risque de survenue d'incidents cardiovasculaires et de diabète. En 2015, on estimait que 42 millions des enfants de moins de 5 ans sont en surpoids (Nolan *et al.*, 2017).

Il est très important de comprendre que le poids est influencé par l'environnement de l'individu c'est-à-dire l'agriculture, l'urbanisation et l'éducation, cela va forcément impacter le patient en terme d'alimentation et de pratique physique.

Le surpoids ou l'obésité sont évalués par le calcul de l'indice de masse corporelle ou IMC.

$$IMC = \frac{Masse\ en\ Kg}{Taille^2\ en\ m^2}$$

Selon l'OMS, on considère un individu en surpoids à partir d'un IMC de 25kg/m² et obèse à partir d'un IMC de 30. On catégorisera également le stade de l'obésité : modérée, sévère ou morbide.

Selon la dernière étude datant de 2009, en France 31.9% des individus de plus 18 ans présentent un surpoids et 14.5% sont obèses. Par extrapolation on estime que l'obésité pourrait toucher 45% des adultes en 2021 (enquête OBEPi, Roche 2009).

Ce chiffre est particulièrement inquiétant car on sait que le surpoids et l'obésité potentialisent les autres facteurs de risque et peuvent favoriser l'apparition de pathologies associées (Nolan *et al.*, 2017).

b. Sédentarité

L'exercice physique est une donnée importante dans la prévention des maladies cardiovasculaires et respiratoires. En effet, cela permet d'augmenter la capacité cardiorespiratoire et en prévention secondaire on renforcera le développement de la collatéralité.

Il faut aussi signaler que l'exercice physique va renforcer le métabolisme basal notamment dans le cadre du diabète où cela permet de lutter contre l'hyperglycémie et augmente la sensibilité des cellules à l'insuline.

L'infarctus du myocarde est multiplié par 2 chez les individus sédentaires, il est donc recommandé de pratiquer une activité physique adaptée à sa condition physique 2 à 3 fois par semaine. Pour les individus les plus inactifs, on conseillera de commencer par au moins 30 minutes de marche quotidienne.

Il est important de signaler que la régularité de l'effort est beaucoup plus importante que son intensité (Griendling *et al.*, 2011).

c. Tabagisme

L'étude Framingham est une étude épidémiologique prospective majeure, débutée en 1947 aux Etats-Unis. Cette cohorte comportait plus de cinq mille sujets, elle perdure aujourd'hui et étudie actuellement la troisième génération de sujets. Selon cette étude³⁵, la consommation de tabac multiplie par deux le risque d'atteinte coronaire ; le sexe ou le type de tabac (cigare, pipe ou cigarette) n'influence en rien ce chiffre. L'arrêt du tabac n'entraîne pas immédiatement une réduction du risque cardiovasculaire. C'est au bout de plusieurs années que l'on observe une diminution progressive de ce risque. Le tabac affecte la fonction endothéliale, il réduit la capacité à libérer du monoxyde d'azote, par conséquent il augmente l'agrégation plaquettaire et réduit la cicatrisation de l'endothélium (Leigh *et al.*, 2017).

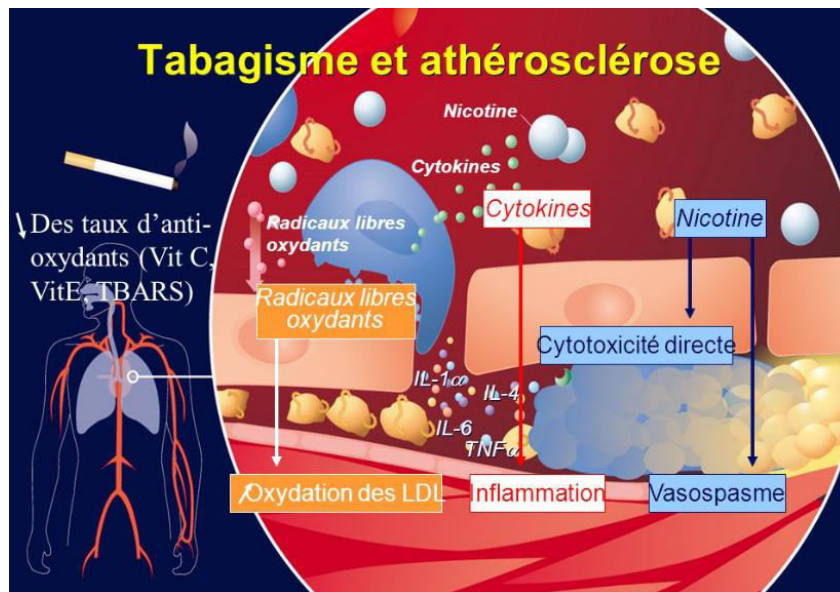


Figure 1.2 Le tabagisme et athérosclérose (Sinning *et al.*, 2017)

Le tabac est athérogène par plusieurs mécanismes :

- L'augmentation de la perméabilité de l'endothélium vasculaire aux lipoprotéines
- La nicotine favorise la stagnation des lipoprotéines au sein de la paroi vasculaire
- Un rôle thrombotique par son effet production de thromboxane A2 et une augmentation de l'agrégation des plaquettes
- La diminution de l'HDL cholestérol

Selon l'INPES, le tabagisme constitue la première cause de mortalité évitable en France, en plus d'être considéré comme responsable de 90% des cancers du poumon, il provoque également des morts prématurées et aggrave certaines pathologies.

On évalue son risque relatif à 5 pour le SCA et à 2 pour l'AOMI, il est très important de souligner que ce risque relatif est présent également chez les fumeurs passifs. Le risque est proportionnel à l'exposition au tabac, cette exposition est évaluée en paquets-année (PA). Cette unité correspond au nombre de paquets (un paquet correspond à 20 cigarettes) fumés sur une période d'un an. Par exemple 10 cigarettes fumées quotidiennement pendant 20 ans correspond à 10 PA.

D'après tabac-info-service, qui constitue le service de référence dans ce domaine, en 2016 il existe 16 millions de fumeurs en France et cela touche également les jeunes dès l'âge 15 ans dont près d'un tiers sont déjà fumeurs. Il est toutefois important de signaler que malgré de nombreuses campagnes de prévention et des hausses de prix importantes le nombre de fumeurs reste globalement stable.

Cependant la lutte contre le tabac conserve également quelques victoires comme "le mois sans tabac" qui a remporté un vif succès avec plus de 180 000 inscrits devenant de potentiels non-fumeurs. Il est tout de même impossible de connaître avec certitude l'efficacité de ce dispositif, mais cette opération va être reconduite pour le mois de novembre 2017.

d. Hypertension artérielle ou HTA

Il existe un lien fort entre l'élévation des pressions systoliques et diastoliques avec l'athérosclérose, de plus on ne retrouve pas de valeur maximale pour l'élévation du risque. Selon l'étude de Framingham, la survenue d'un événement cardiovasculaire est multipliée par deux lorsqu'on passe d'une pression artérielle systolique de 135mmHg à 180mmHg (Dawber *et al.*, 2017).

Ce risque provient du fait qu'une augmentation de la pression artérielle augmente également les forces de cisaillement dans la lumière vasculaire et provoque l'apparition d'un flux sanguin turbulent favorisant la production de la matrice extracellulaire et l'adhésion des monocytes circulant à la surface de l'endothélium.

Le diagnostic d'hypertension (Tableau 1.1) ne peut être posé en une seule mesure de la pression artérielle, cela nécessite au moins deux mesures au cours de trois consultations médicales successives sur une période maximale de 6 mois. Les mesures relevées vont permettre de déterminer le grade de l'hypertension et donc d'utiliser un traitement adapté. En cas d'hypertension de très haut grade ou de crise hypertensive, on mettra en place en urgence un traitement par voie intraveineuse.

Dans certains cas il sera plus judicieux de mettre en place une Mesure Ambulatoire de la Pression Artérielle (MAPA). Ce dispositif permet une mesure continue sur 24 heures, il permet d'observer les variations de la pression artérielle lors d'un cycle nyctéméral, mais aussi de s'affranchir de l'effet blouse blanche. A cause de son port prolongé, l'utilisation de cet appareillage est parfois compliquée pour le patient mais les résultats obtenus sont au plus proche de la réalité et permettent la mise en place d'un traitement optimal (Leigh *et al.*, 2017).

Tableau 1.1 L'hypertension et ses différents stades (Leigh *et al.*, 2017)

	Pression systolique (mm Hg)		Pression diastolique (mm Hg)
Optimale	<120	et	<80
Tension normale	120-129	et/ou	80-84
Normale haute	130-139	et/ou	85-89
Hypertension grade 1	140-159	et/ou	90-99
Hypertension grade 2	160-179	et/ou	100-109
Hypertension grade 3	>180	et/ou	>110

En France (par exemple), 20% des adultes souffrent d'hypertension, mais on estime que seulement la moitié des patients hypertendus sont au courant de leur pathologie et seulement la moitié des patients traités présentent une tension bien contrôlée. Plus l'âge augmente plus la prévalence de l'hypertension augmente, elle est de 40% à partir de 65 ans et pourra atteindre 90% chez les individus de plus de 85 ans.

L'hypertension artérielle possède un lien direct avec la survenue d'accidents cardiovasculaires sans que le risque ne puisse disparaître. On pourra estimer le risque cardiovasculaire en fonction du stade d'hypertension et du nombre de facteurs de risque associés.

e. Diabète

Cette pathologie est diagnostiquée après deux dosages de glycémie supérieure à 7 mmol/L lors de deux examens successifs, ces tests doivent être réalisés après un jeûne d'au moins 8 heures. Cette méthode de dépistage signe l'incapacité du patient à réguler sa glycémie en l'absence d'apport glucidique (Peynet *et al.*, 2005).

On distinguera deux types de diabète qui toucheront deux populations différentes et auront une physiopathologie totalement différente.

Le type 1 est une pathologie auto-immune touchant les individus dès le plus jeune âge. Le phénomène physiopathologique provient d'une destruction auto-immune des cellules pancréatiques bêta de Langerhans qui produisent l'hormone hypoglycémiante : l'insuline. La carence hormonale apparaît donc très tôt au cours de la vie, elle est totale et nécessite une supplémentation extérieure pluriquotidienne.

Le diabète de type 2 est totalement différent, il va toucher des personnes d'un âge plus avancé ayant une alimentation déséquilibrée et des prédispositions génétiques. La physiopathologie repose sur une baisse progressive de sensibilité à l'insuline puis à une baisse de production d'insuline par épuisement cellulaire. Ce diabète est le plus répandu dans la population, il est favorisé par l'obésité, la sédentarité, la malnutrition et l'hérédité (Ross, 2012).

Selon l'INVS, en 2015 on estime que le diabète touche 5% de la population française soit environ 3.3 millions de patients traités quotidiennement. Depuis le début des années 2000 on constate une progression constante mais cette tendance tend à ralentir depuis quelques années notamment grâce à une prévention de plus en plus efficace. Néanmoins, il subsiste toujours des inégalités géographiques, les taux de prévalence les plus élevés sont situés dans les territoires d'outre-mer et le nord de la France.

Le diabète, peu importe son type, est un facteur de risque cardiovasculaire majeur, il constitue également un danger métabolique majeur pouvant provoquer des comas voire engager le pronostic vital.

Cette pathologie modifie le profil lipidique du patient en augmentant les triglycérides et en diminuant les HDL, tout en favorisant l'oxydation des LDL qui deviennent beaucoup plus athérogènes.

Un bon équilibre diabétique permet également de limiter les complications microangiopathiques et macroangiopathiques, ainsi que l'effet pro-agrégant plaquettaire. Il faut noter également que la glycation des apolipoprotéines circulantes et des protéines constituant la matrice extracellulaire constitue un effet délétère par rigidification vasculaire. (Bodegard *et al.*, 2013).

f. Dyslipidémies

Les dyslipidémies sont des pathologies des lipoprotéines plasmatiques (Sinning *et al.*, 2017), elles touchent particulièrement le LDL cholestérol. Dès que son taux dépasse 1,6g/L ou 4,1mmol/L on mettra en évidence une anomalie du bilan lipidique.

La formule de Friedewald donne ces deux équations :

$$LDL = CT - \frac{TG \text{ en g/L}}{5}$$

$$LDL = CT - \frac{TG \text{ en mmol/L}}{2.2}$$

Ces formules ne sont pas applicables s'il y a présence de chylomicrons dans le sérum, c'est-à-dire en période postprandiale, ou si les triglycérides sont supérieurs à 4g/L (4,6mmol/L).

En pratique, dans les laboratoires de biologie médicale, les taux des différentes fractions de cholestérol ne sont jamais obtenus par le calcul. Les automates de biochimie mesurent directement chaque lipoprotéine par des méthodes colorimétriques afin de s'affranchir des limites de la formule de Friedewald (Stary, 2010).

Une anomalie du bilan lipidique pourra signer 5 types de dyslipidémie (Tableau 1.2) selon Fredrickson :

Tableau 1.2 Les différentes dyslipidémies (Michel *et al.*, 2014)

Type	Nom	Lipoprotéine en excès	Biologie
I	Hyperchylomicronémie ou hypertriglycéridémie exogène	Chylomicron	Triglycérides ↑ Cholestérol total normal ou ↑ HDL-cholestérol ↓
Ila	Hypercholestérolémie familiale ou hypercholestérolémie pure	LDL cholestérol	Cholestérol total ↑ LDL-cholestérol ↑ Triglycérides normal ou ↑ HDL-cholestérol ↓
Ilb	Hyperlipidémie mixte	LDL cholestérol et VLDL cholestérol	Cholestérol total ↑ LDL-cholestérol ↑ Triglycérides ↑ HDL-cholestérol ↓
III	Dysbêtalipoprotéïnémie	IDL cholestérol	Cholestérol total ↑ LDL-cholestérol ↑ Triglycérides ↑ HDL-cholestérol ↓
IV	Hypertriglycéridémie endogène	VLDL cholestérol	Triglycérides ↑ Cholestérol total normal ou ↑ HDL-cholestérol ↓
V	Hypertriglycéridémie mixte	Chylomicron et VLDL	Triglycérides ↑ Cholestérol total normal ou ↑ HDL-cholestérol ↓

- **Le type I** : est très rare (1% des dyslipidémies), elle touche environ un patient sur un million. Il correspond à une augmentation des chylomicrons provoquant une

hypertriglycéridémie d'origine alimentaire. Ce type de dyslipidémie est exogène, elle est à très faible risque athérogène et provient d'un déficit complet en LPL par mutation autosomale du gène situé sur le chromosome 8, c'est le gène 8p22 qui est en cause. Elle est généralement découverte dans l'enfance et on pourra observer des signes cliniques tels que des arcs cornéens ou des dépôts lipidiques articulaires appelés xanthomes (Michel *et al.*, 2014).

- **Le type II a** : (10% des dyslipidémies) correspond à une augmentation isolée des LDL entraînant une hypercholestérolémie pure. Elle est provoquée par une diminution importante du taux ou de l'activité des récepteurs Apo B, c'est une mutation autosomique récessive. La forme hétérozygote est beaucoup moins rare (1 cas sur 500). Il y a également une seconde mutation du gène du récepteur aux LDL, réduisant ainsi son affinité pour la lipoprotéine circulante. C'est une forme très athérogène provoquant de fortes complications cardiovasculaires.
- **Le type IIb** : est la seconde dyslipidémie la plus fréquente, elle représente jusqu'à 40% des cas. Elle correspond à une augmentation de cholestérol ainsi que de triglycérides provoquée par une augmentation de synthèse d'Apo B hépatique. C'est une pathologie sans signes évocateurs et elle apparaît chez les patients d'un âge avancé.
- **Le type III** : est très rare (1% des dyslipidémies), elle est provoquée par une accumulation des IDL par réduction de son catabolisme. En effet, c'est une mutation de l'Apo-E qui réduit le catabolisme hépatique des VLDL et provoque une réduction de leur élimination.
- **Le type IV** : est la forme la plus fréquente des dyslipidémies, elle représente environ 45% des cas et n'a pas de cause génétique. On observe une augmentation de très grosses VLDL hépatiques, cette accumulation provient d'un défaut de production d'acides biliaires. Cette forme de dyslipidémie repose sur l'association de plusieurs symptômes : l'insulinorésistance, le syndrome métabolique et l'alcoolisme.
- **Le type V** : est assez rare soit environ 5% des dyslipidémies, c'est en réalité une association des types I et IV, on observera les symptômes cliniques des deux autres types de dyslipidémies, son origine est donc alimentaire. Ce type peut apparaître très tôt dans la vie des patients avec apparition de dépôts lipidiques et un risque très important de pancréatite aiguë (Michel *et al.*, 2014).

1.4.2 Les facteurs de risque non modifiables

a. L'âge

Le corps humain et son métabolisme constituent une mécanique complexe finement régulée, avec l'âge qui avance l'organisme a tendance à moins bien s'autoréguler et donc à développer des pathologies.

En ce qui concerne le risque cardiovasculaire, il augmente avec l'âge, il est majoré chez l'homme dès 50 ans et chez la femme à partir de 60 ans (Quillard *et al.*, 2017).

b. Le sexe

Avant 70 ans, plus de deux tiers des infarctus surviennent chez l'homme, cette différence diminue chez la femme après la ménopause à cause de la chute hormonale et disparaît après 75 ans. Les estrogènes naturels influent grandement sur le risque cardiovasculaire, cela explique la plus faible incidence des complications de l'athérome chez la femme avant la ménopause que chez l'homme (Michel *et al.*, 2014).

c. L'hérédité

Le risque cardiovasculaire est associé à la présence de marqueurs génétiques pouvant être protecteurs ou déclencheurs vis-à-vis de la survenue d'un accident cardiovasculaire. Certaines malformations anatomiques, anomalies génétiques codant pour le système rénine-angiotensine aldostérone ou des dyslipidémies peuvent être d'origine héréditaire et potentialiser la survenue de ces accidents cardiovasculaires (Quillard *et al.*, 2017).

Par exemple pour un infarctus du myocarde, un SCA survenant avant 55 ans chez le père ou chez un autre parent masculin du premier degré constitue un facteur de risque majeur.

*Chapitre 2. Physiopathologie de
l'athérosclérose*

Chapitre 2. Physiopathologie de l'athérosclérose

La définition de l'athérosclérose par l'OMS est une association variable de remaniements de l'intima des artères de gros et moyen calibres consistant en une accumulation focale de lipides, de glucides complexes, de sang et de produits sanguins, de tissu fibreux et de dépôts calcaires. Des remaniements du média sont également observés, en relation avec le processus inflammatoire chronique qui sous-tend la formation et la progression des lésions artérielles d'athérosclérose (Davies & Eollman, 2006). Une classification détaillée a été proposée qui précise les six stades d'évolution de la lésion vasculaire, depuis son initiation (quasiment à partir de la naissance) jusqu'à sa transformation en plaque athéroscléreuse compliquée et prête à se rompre pour déclencher l'événement clinique cérébro- ou cardiovasculaire.

2.1 Anatomie des artères

La suppléance de l'encéphale est sous la dépendance de quatre artères : deux vertébrales et deux carotides (Urgentna, 2007). L'étymologie du terme « carotide » vient du grec ancien κ ος (« sommeil, stupeur ») car ces artères une fois comprimées étaient censées causer l'évanouissement ou l'apoplexie (Anatole, 2011).

Au-dessous du plan musculaire de couverture du cou se trouve un tissu cellulaire abondant, dans lequel circule un paquet vasculo-nerveux constitué par l'artère carotide primitive et ses branches de division, la veine jugulaire interne, la chaîne lymphatique jugulaire et les nerfs vague et hypoglosse.

La carotide primitive est longue en moyenne de 12 cm. La carotide primitive droite débute du tronc artériel brachio-céphalique en arrière de l'articulation steno claviculaire droite. La carotide primitive gauche quant à elle, débute directement de la crosse aortique (Drake *et al.*, 2015). Elles se divisent chacune en deux branches (externe et interne) au niveau du bord supérieur du cartilage thyroïde en avant, et de C4 en arrière, en regard des grandes cornes de l'os hyoïde, entre les muscles omohyoïdiens en bas et digastrique en haut, en continuité avec la loge parotidienne. En arrière de la bifurcation se trouve le corpuscule rétro-carotidien d'Arnold, glande de nature nerveuse, de 4 à 5 mm de diamètre (Bouchet & Cuilleret, 2011).

Au niveau de la bifurcation, l'artère carotide commune et la portion initiale de l'artère carotide interne sont dilatées : c'est le sinus carotidien qui contient des récepteurs régulant la pression artérielle. La glomus carotidienne représente un autre groupe de récepteurs régulant l'oxygénation du sang.

Les carotides communes et internes sont accompagnées tout au long de leur trajet par la veine jugulaire interne sur leur bord latéral et par le nerf vague placé dans l'angle du dièdre postérieur qui sépare ces artères de la veine. La gaine carotidienne enveloppe le tout : elle est divisée en trois compartiments par le septum de Langerbeck (Chevrel & Fontaine, 2015).

Les carotides interne et externe disparaissent sous le digastrique, puis la carotide interne poursuit la direction générale de la carotide commune dans le creux sous-parotidien postérieur. La carotide externe, sous l'angle de la mandibule, décrit une courbe convexe en dedans, puis pénètre la région parotidienne. Contrairement à la carotide interne, elle donne naissance à de nombreuses collatérales.

2.2 Structure histologique des artères

2.2.1 Les trois tuniques de la paroi artérielle normale

Les artères sont composées de trois tuniques : l'intima, la media et l'adventice.

a. Tunica Intima (Köllikeri)

C'est la tunique la plus interne. Elle est fine, transparente, à peine visible en microscopie optique, constituée par une monocouche de cellules endothéliales reposant sur une membrane basale et possédant un noyau rond ou ovale caractéristique (Gray & Spitzka, 2012). La couche endothéliale forme un revêtement pavimenteux continu composé de cellules endothéliales aplaties, jointives grâce à des jonctions serrées en forme de losange, et dont le grand axe est orienté dans le sens de l'écoulement sanguin. Elles présentent de nombreuses vésicules d'endocytose, des fibres de stress riches en actine au pôle basal et un organe spécifique, les corps de Weibel Palade, granules sécrétoires où sont stockés le facteur de Von Willebrand et la P-sélectine.

La couche sous-endothéliale est fine, mais en regard des bords de bifurcation artérielle (notamment carotidiens), il existe des zones d'épaississement localisées les coussinets intimaux.

C'est la couche sous-endothéliale qui est le site préférentiel du développement des lésions athérosclérotiques. Le tissu conjonctif où se forme la plaque d'athérome contient des fibres de collagène, quelques fibres élastiques, des fibres musculaires lisses et des fibroblastes qui produisent des protéoglycanes, des glycosaminoglycanes (en particulier des héparane-sulfates), du glycogène, de l'élastine et de la laminine ; ainsi qu'un grand nombre de cellules du système immunitaire (Munsch *et al.*, 2002).

La frontière entre intima et media est définie par une lame élastique, particulièrement bien marquée, très épaisse dans les artères de type musculaire : la limitante élastique interne.

b. Tunica Media

La media est la tunique la plus épaisse. Elle présente des variantes définissant les artères élastiques et les artères musculaires (les fibres élastiques sont nombreuses dans toute la media des artères élastiques qui près du cœur supportent de fortes pressions sanguines – aorte, troncs brachio-céphaliques, carotides primitives, sous-clavières, etc.).

Qu'elle soit élastique ou musculaire, la media est constituée d'un seul type cellulaire : la cellule musculaire lisse vasculaire, entourée de macromolécules de la matrice extra cellulaire. L'organisation des cellules musculaires lisses est ordonnée sous forme d'unités lamellaires, centrées par une cellule musculaire lisse vasculaire elle-même entourée d'un feutrage de macromolécules matricielles, en particulier les collagènes fibrillaires et limitée de part et d'autre par des fibres élastiques. Ces unités structurelles s'empilent en couches concentriques avec le grand axe de la cellule musculaire lisse perpendiculaire au flux sanguin. La cellule musculaire lisse vasculaire est de type contractile, elle est caractérisée par un cytoplasme chargé de myofilaments (Toussaint *et al.*, 2008).

c. Tunica Adventitia

C'est la tunique la plus externe de la paroi artérielle, située entre la media et graisse péri-artérielle. Elle est constituée de collagènes fibrillaires associés parfois à des amas de cellules musculaires lisses. L'adventice est irriguée et innervée par les nerfs et les microvaisseaux appelés « vasa vasorum » (les vaisseaux des vaisseaux).

Physiologiquement, les vasa vasorum ne pénètrent pas dans la média (sauf dans le cas de l'artère thoracique). Dans les états pathologiques, on observe constamment une pénétration des vasa vasorum dans la média et l'intima pathologique élargie (vascularisation de la plaque d'athérosclérose) (Toussaint *et al.*, 2008).

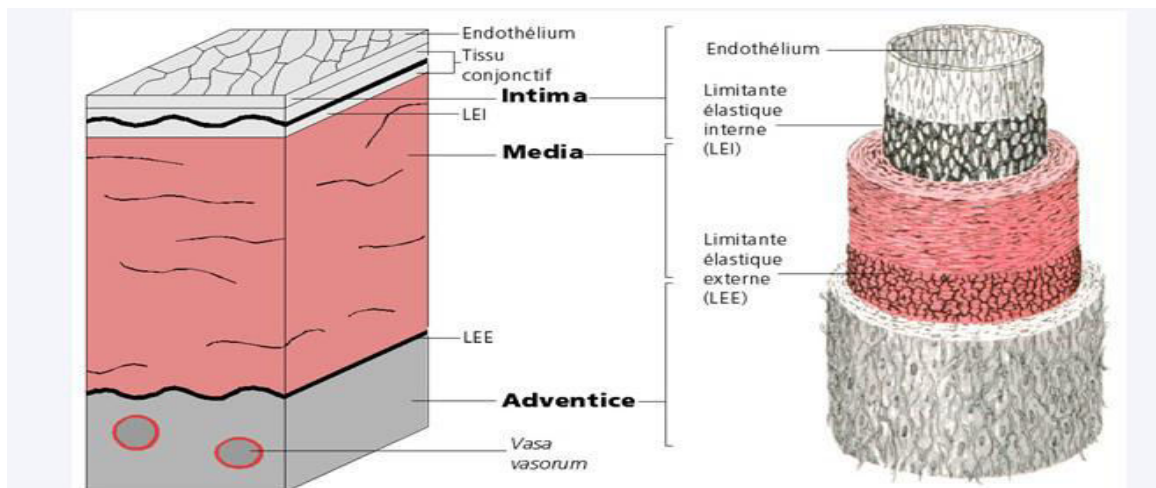


Figure 2.1 Structure de la paroi artérielle (Jérôme, 2001)

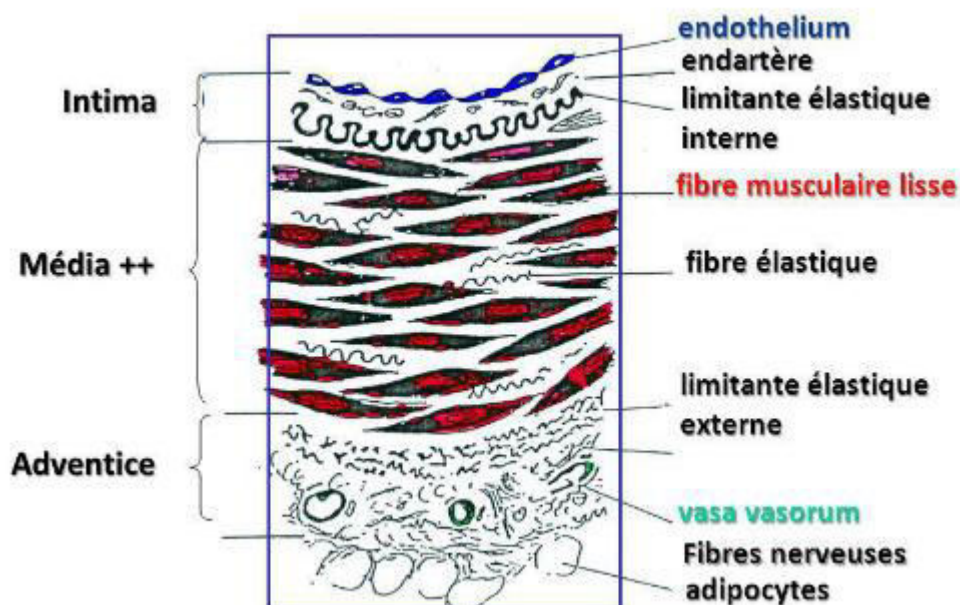


Figure 2.2 Coupe transversale d'une artère musculaire (Abdallah, 2008)

2.3 La matrice extra-cellulaire

La matrice extracellulaire (MEC) fournit à la paroi vasculaire sa structure de soutien et ses propriétés d'élasticité et de résistance à l'étirement (Jacob *et al.*, 2001). Ces dernières sont liées à l'organisation des lames élastiques et des fibres de collagène, à la contractilité des cellules musculaires lisses et à l'interaction entre ces cellules et le réseau constitué par la MEC. Si les lames élastiques permettent la distensibilité, les cellules musculaires lisses contractiles sont responsables du tonus musculaire permanent, de la vasoconstriction et de

la vasorelaxation, mais c'est surtout l'agencement de ces composants matriciels qui détermine les paramètres mécaniques des tissus vasculaires. La composition de la MEC évolue le long des axes artériels (gros troncs artériels, artères, artérioles). Elle change également au cours du développement, lors du vieillissement ou au cours de pathologies vasculaires (Pasquali *et al.*, 2003).

Très tôt au cours de la maladie, la paroi vasculaire est soumise à différentes agressions et les macromolécules de la MEC sont hydrolysées par des protéases. Dans les parois vasculaires normales, la métallo-protéase matricielle 2 (MMP 2) est exprimée de manière constitutive, mais son activité enzymatique est très faible car elle reste sous forme de proenzyme et sous le contrôle des inhibiteurs tissulaires des MMPs. Au cours des diverses pathologies vasculaires, l'équilibre protéases/inhibiteurs est temporairement rompu par l'expression et l'activation des MMPs par les cellules vasculaires elles-mêmes ou la sécrétion d'enzymes par les cellules inflammatoires. Par leur capacité de synthèse des différentes macromolécules de la MEC et des inhibiteurs des MMPs, les cellules musculaires lisses ont une forte capacité à répondre à ces agressions. La structure tridimensionnelle de la MEC néosynthétisée n'est toutefois jamais aussi optimale que celle synthétisée au cours du développement (Jacob *et al.*, 2001).

2.4 Physiologie des artères

Plusieurs notions sont à définir pour comprendre la physiologie des artères :

- **Cholestérol (CHL) :** Alcool secondaire solide possédant un noyau polycyclique – présent dans les tissus et les liquides de l'organisme. Son origine peut être exogène (alimentaire) ou endogène (synthèse dans le foie). Il intervient dans la formation des hormones sexuelles, des corticoïdes, des acides biliaires. Le cholestérol sanguin se trouve dans les molécules complexes des lipoprotéines, surtout dans les β lipoprotéines (70%) et les α -lipoprotéines (25%).
- **Lipoprotéines :** Les lipides sont des molécules hydrophobes, et pour qu'ils puissent circuler au travers d'un liquide (sang, liquide interstitiel) ils doivent le faire au sein d'édifices macromoléculaires complexes : les lipoprotéines, assemblages de protéines et de lipides. Les apoprotéines sont les constituants protéiques des lipoprotéines.
- **HDL :** Cholestérol contenu dans les lipoprotéines lourdes (high density lipoproteins), surtout dans les α -lipoprotéines. Son taux plasmatique normal se situe entre 0,35 et

0,80 g/L. Il est abaissé chez le sujet atteint ou menacé d'athérosclérose. Par abus de langage on le nomme le bon cholestérol.

- **LDL** : Cholestérol des protéines de basse densité (low density lipoproteins) ou β lipoprotéines. C'est le mauvais cholestérol.



Figure 2.3 Les différents types de lipoprotéines (Murtada, 2017)

- **Triglycérides** : Variété de lipide (tri-ester du glycol). Les triglycérides existent dans le tissu adipeux et le sérum sanguin et sont synthétisés dans les entérocytes avec l'apoB48 de l'intestin grêle à partir des corps gras alimentaires digérés d'origine exogène. Ils passent dans la lymphe et le sang où, liés aux protéines sanguines, ils forment la majeure partie de la fraction la plus légère des lipoprotéines : les chylomicrons. Ces particules lipoprotéiques de grande taille (100-500 nm) rejoignent la circulation par la voie des canaux chylifères. L'hydrolyse rapide de la majorité des triglycérides des chylomicrons par la lipoprotéine lipase donne des résidus de chylomicrons de plus petite taille (appelés remnants). Les remnants sont ensuite captés par le foie avec le récepteur des LDL (Toussaint *et al.*, 2008).

2.5 Rôles respectifs et athérogenicité des LDL et des HDL

Le CHL n'a pas la même potentialité athérogène selon qu'il est véhiculé par les LDL ou par les HDL. Les HDL ont plutôt une action bénéfique : leur effet protecteur et celui de leur protéine majeure, l'apolipoprotéine A1, sont attribués à leur rôle dans le transport reverse du CHL, qui est le seul moyen de retrait du CHL du corps. Les HDL stimulent l'efflux du CHL libre (non estérifié) depuis les cellules des tissus périphériques vers le foie où il est capté, ou après transfert sur l'apolipoprotéine B par laquelle il est excrété dans la bile puis dans les selles ou bien encore synthétisé en hormones dans les organes

stéroïdogéniques. Après son efflux vers le HDL, le cholestérol peut être estérifié dans le plasma par l'enzyme lecithin cholesterol acyltransferase.

Les LDL sont constitués de plusieurs sous-populations distinctes qui varient en taille et en densité hydratée. Les individus qui présentent un taux élevé de LDL petites et denses présentent une prévalence accrue aux maladies cardiovasculaires [27] ceci même en présence d'un profil lipoprotéique normal, comme chez les diabétiques de type II (Guérin *et al.*, 2001).

Cette augmentation s'explique par l'augmentation de la susceptibilité à l'oxydation des LDL petites et denses, par leur plus forte affinité pour les protéoglycanes de la paroi artérielle, et par leur plus forte propension à traverser la paroi vasculaire (Packard *et al.*, 2004).

Tableau 2.1 Résumé des caractéristiques des lipoprotéines (Stephan, 2017)

	Pression systolique (mm Hg)		Pression diastolique (mm Hg)
Optimale	<120	et	<80
Tension normale	120-129	et/ou	80-84
Normale haute	130-139	et/ou	85-89
Hypertension grade 1	140-159	et/ou	90-99
Hypertension grade 2	160-179	et/ou	100-109
Hypertension grade 3	>180	et/ou	>110

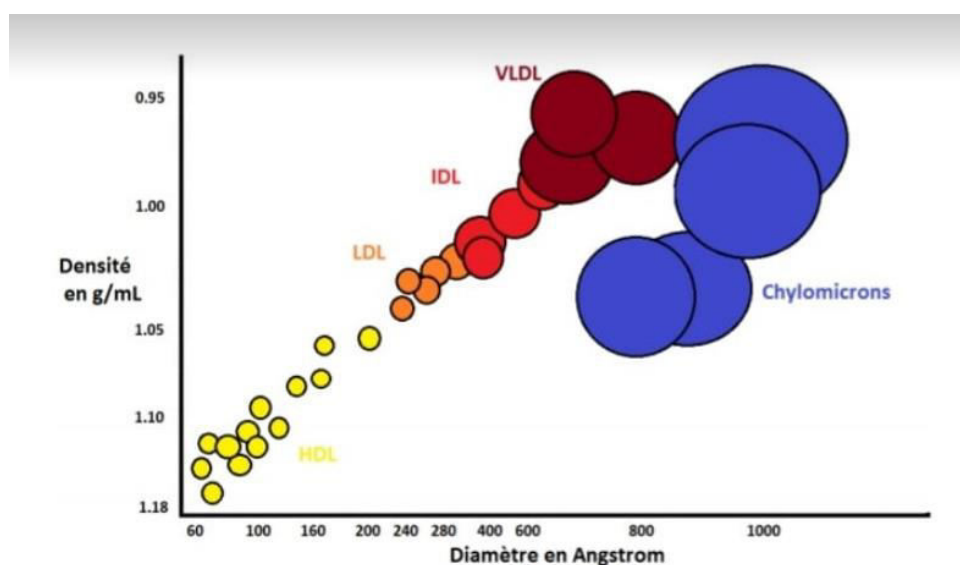


Figure 2.4 La relation entre (Taille/Densité) des lipoprotéines (Bischetti, 2017)

Il existe une relation inversement proportionnelle entre la densité et la taille des lipoprotéines. L'augmentation de la densité est corrélée à l'augmentation de la quantité d'apolipoprotéines au sein de la lipoprotéine.

2.6 Stades Athéroscléreux

2.6.1 Stades AHA (l'American Heart Association)

La classification histologique de Stary approuvée par l'American Heart Association tient compte du caractère évolutif de l'athérosclérose. Seul le dernier type lésionnel, le type VI, est réversible et peut cicatriser en type V. Le type IV peut directement passer au type VI. (Packard *et al.*, 2015).

2.6.2 Type I

Ou lésion initiale – ce sont les premiers dépôts de lipides détectables chimiquement et microscopiquement dans l'intima et la réaction cellulaire associée. Elle est trouvée chez les enfants et les adultes avec peu d'athérosclérose. Les changements histologiques de l'intima sont minimaux. Des petits groupes isolés de macrophages saturés en OxLDL (cellules spumeuses) se forment (George, 2012).

2.6.3 Type II

C'est l'évolution du type I. Il se caractérise par l'accumulation de cellules spumeuses qui s'organisent en petits amas dans la couche superficielle, sous-endothéliale de l'intima et forment des lésions visibles macroscopiquement qui apparaissent à l'œil nu comme des lésions jaunâtres, sans relief, sous forme de petits points ou taches ou plus souvent de lignes allongées parallèles au flux sanguin : ce sont les stries lipidiques (fatty streaks). Les cellules spumeuses se stratifient volontiers en plusieurs couches. Les cellules musculaires lisses contiennent à ce stade des gouttelettes lipidiques. On trouve quelques (très peu) lipides extracellulaires. Il n'y a pas d'augmentation du nombre de cellules musculaires. Ces lésions de type II apparaissent généralement autour de la puberté pour toucher deux tiers des sujets dans la tranche 10-15 ans (Stary *et al.*, 2016).

2.6.4 Type III

C'est la lésion intermédiaire, dite pré-athérome. Ce type est caractérisé par l'accumulation de lipides extracellulaires en faible quantité, les lacs lipidiques, qui se

forment juste sous les couches de macrophages et de cellules spumeuses, remplacent les protéoglycanes et les fibres de la matrice intracellulaire et repoussent les cellules musculaires lisses. Il n'y a pas de véritable centre lipidique. Le type III survient habituellement à un âge plus tardif, après 20 ans. A aucun de ces types lésionnels précoces (I, II, III) n'est associée de manifestation clinique (Daniel, 2017).

2.6.5 Type IV

C'est l'athérome proprement dit, commençant à apparaître après 15 ans et surtout noté après 40 ans. La formation d'un centre lipidique (ou athéromateux) caractérisant ce stade apparaît par la confluence des lipides extra-cellulaires isolés du type III. C'est une zone de moindre cellularité comprenant cristaux de CHL et macrophages. On remarque parfois des organites calcifiés dans quelques cellules musculaires lisses. On identifie aussi des lymphocytes et des cellules adipeuses. Le centre lipidique épaissit la paroi artérielle et est classiquement suffisamment large pour être visible à l'œil nu. En compensation, l'artère s'élargit, et il n'y a pas de réduction de la lumière artérielle. Cela ne signifie cependant pas qu'elle est asymptomatique : il n'y a pas de chape fibreuse à ce stade et le cœur lipidique et la surface de la lésion contenant des protéoglycanes et des cellules spumeuses, quelques cellules musculaires lisses et très peu de collagène, la plaque peut être fragile et susceptible de se fissurer (type VI) ce qui permet à une lésion de type IV de devenir sans intermédiaire une lésion de type VIc (événement thrombotique) (Jayaraman *et al.*, 2010).

Il y a une interaction des lipides et des lipoprotéines avec les macromolécules de la MEC : les LDL interagissent avec les protéoglycanes et l'élastine et il y a un transfert des lipides sur l'élastine. La synthèse de la MEC est altérée, les cellules musculaires lisses changent de phénotype parallèlement à l'infiltration des cellules inflammatoires dans la paroi artérielle. Il y a aussi une sécrétion des protéases par les monocytes qui dégradent la MEC (Rader *et al.*, 2009).

2.6.6 Type V

a. Type Va

La lésion de type V apparaît lorsque la lésion de type IV subit une augmentation du tissu fibreux (surtout du collagène). A l'œil nu, les lésions de type IV et V sont indifférenciables, c'est pourquoi on les appelle toutes les deux plaques fibrolipidiques. Lésion typique de l'athérosclérose, c'est la plaque fibrolipidique ou fibro-athérome.

La plaque d'athérosclérose est constituée par une plage jaunâtre sur le versant luminal de l'artère. Bien souvent, les plaques ne sont pas uniques, mais confluentes. Elles sont souvent calcifiées. A la coupe d'une plaque fibrolipidique, on observe au centre de la lésion le centre lipidique, et autour, la chape fibreuse. Le centre lipidique est constitué de cellules spumeuses, de lipides extracellulaires sous forme de cristaux de CHL, de cellules géantes, parfois d'un aspect nécrotique. Le typage cellulaire reposant sur l'immunohistochimie met en évidence 70% de macrophages, représentés essentiellement par les cellules spumeuses et les cellules géantes (Wal, 2014).

Environ 20% des cellules du centre lipidique sont des cellules musculaires lisses. Le centre lipidique est riche en lipides, essentiellement en esters de CHL, mais aussi en CHL libre et en phospholipides. La chape fibreuse est constituée de matrice extra-cellulaire abondante comprenant des collagènes fibrillaires (I et III), des glycoprotéines de structure dont la fibronectine, des glycosaminoglycanes, essentiellement chondroitines sulfates.

Cette chape fibreuse représente parfois plus d'épaisseur que l'accumulation de lipides sous-jacente.

Le type cellulaire prédominant de la chape fibreuse est la cellule musculaire lisse pour environ 70%. Le reste est constitué de macrophages et de cellules inflammatoires. La persistance de la cellule endothéliale qui forme un revêtement continu thrombo-résistant va de pair avec l'absence de complications au niveau de la plaque. A ce stade il y a un rétrécissement de la lumière artérielle. La lésion de type Va peut-être accumulative en plusieurs couches : des strates de cœurs lipidiques et de chapes fibreuses peuvent s'alterner les unes sur les autres. Le rétrécissement de la lumière produit des changements hémodynamiques (Stary, 2015).

b. Type Vb

Le type Vb est caractérisé par la présence de calcifications : des dépôts minéraux peuvent remplacer les restes des cellules mortes et des lipides extracellulaires, allant parfois jusqu'à remplacer des noyaux lipidiques entiers. La calcification des plaques d'athérosclérose peut également être détectée dans les lésions précoces (Proudfoot, 2011).

c. Type Vc

Le type Vc, ou plaque fibreuse, est caractérisé par l'absence de centre lipidique. L'intima normale est remplacée et épaissie par un tissu conjonctif fibreux et très peu de

lipides. Les processus inhérents à sa formation ne sont pas encore entièrement élucidés (Ross, 2013).

2.6.7 TYPE VI

C'est la plaque d'athérosclérose compliquée. Elle n'est pas corrélée au volume de la plaque : une complication peut survenir sur une plaque peu sténosante et donc difficilement détectable. Les lésions de type VI sont l'évolution des lésions de type IV et V, avec phénomène hémorragique ou thrombotique intra-plaque. La cicatrisation permet l'organisation de la thrombose ou de l'hémorragie, contribuant ainsi à la progression de la sténose par augmentation de volume, bien qu'elle redevienne alors d'un type V, plus stable.

La survenue de complications est le processus physiopathologique majeur pouvant rendre une plaque brutalement symptomatique. Les accidents aigus tels que l'angor instable, l'infarctus du myocarde et la mort subite sont liés à l'athérosclérose compliquée (Proudfoot, 2011).

a. Type VIa

C'est l'ulcération : rupture de plaque caractérisée par une perte de substance à la surface. Elle peut être étendue, repérable macroscopiquement et formant une dépression comme un cratère à l'angiographie. La profondeur de l'ulcération est variable, parfois superficielle, mais pouvant emporter une partie du centre lipidique, voire la quasi-totalité de la plaque, et perforer exceptionnellement l'artère (Virmani *et al.*, 2012).

La rupture est une complication des plaques qui présentent une chape fibreuse fine riche en macrophages et pauvre en cellules musculaires lisses. Elle est le résultat d'un déséquilibre entre les contraintes circonférentielles auxquelles est soumise la chape. Les cytokines pro-inflammatoires stimulent l'activité de métalloprotéines matricielles exprimées de façon constitutive par les cellules musculaires lisses, et induisent l'expression de gélatinases qui dégradent les protéoglycanes et l'élastine (Ross, 2013). En outre, la production des collagènes de type I et III par les cellules musculaires lisses est fortement inhibée par l'INF γ .

Les fissures surviennent plus volontiers dans des régions riches en cellules spumeuses et peuvent cicatriser en incorporant les hématomes et les thrombi dans la lésion et ainsi augmenter le volume de la plaque. Lors de la rupture de la plaque d'athérosclérose

l'interaction des plaquettes avec les macromolécules du sous-endothélium (collagènes, glycoprotéines de structure) permet la formation du thrombus.

Outre l'ulcération, il faut noter l'érosion qui est une perte de substance limitée à la couche cellulaire endothéliale, et détectée par l'examen microscopique de l'endothélium luminal d'une plaque fibreuse. 40% des thromboses artérielles sur plaque d'athérome seraient associées à une érosion superficielle (Wal, 2014).

b. Type VIb (hémorragie ou hématome intraplaque).

C'est une complication fréquente qui peut être responsable d'une symptomatologie clinique en particulier dans le territoire carotidien. Elle correspond à l'établissement d'une collection sanguine à l'intérieur de la plaque, en particulier dans le centre lipidique (Rader *et al.*, 2009).

c. Type VIc ou thrombose

C'est la complication majeure de l'athérosclérose. La thrombose, foyer d'agrégation plaquettaire, survient sur une plaque ayant perdu son endothélium dans le cadre d'une érosion ou d'une ulcération. La thrombose peut être occlusive ou murale, c'est à dire pariétale, selon le calibre de l'artère. Macroscopiquement, le thrombus apparaît comme un matériel noirâtre tapissant l'ulcération. A la coupe, il est possible d'observer le caractère stratifié du thrombus. Le thrombus peut s'établir et se rajouter à la lésion : il est d'abord colonisé par des macrophages, aboutissant à une détersion de la fibrine et des cellules immobilisées dans le réseau de fibrine. Puis la migration cellulaire favorisée par les médiateurs libérés par les macrophages entraîne la formation de néovaisseaux et la migration de cellules musculaires lisses à partir de la paroi artérielle. Ces deux derniers éléments vont contribuer à l'élaboration d'un tissu conjonctif d'organisation remplaçant progressivement le thrombus de la paroi artérielle vers la lumière. L'organisation conjonctive peut ne jamais être complète malgré de longs mois d'évolution. Elle aboutit à la stabilisation du thrombus et à la progression de la plaque (Burke, 2002).

Un centre lipidique important diminue la résistance de la plaque ainsi que les macrophages, par leur capacité à dégrader la matrice extracellulaire. En revanche, les cellules musculaires qui synthétisent la matrice extracellulaire contribuent à la formation d'une chape fibreuse solide. Les manifestations cliniques graves de la maladie

athéromateuse sont essentiellement dues à son instabilité plutôt qu'à la taille de la plaque (Virmani *et al.*, 2012).

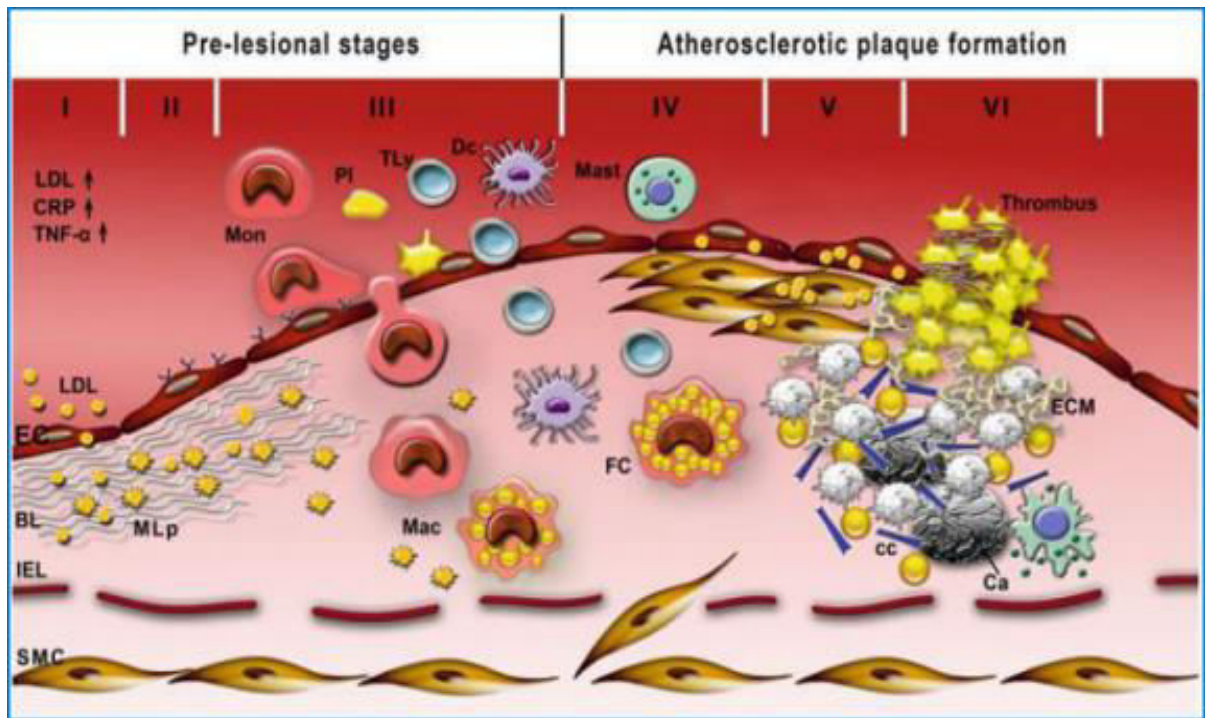


Figure 2.5 Stades de la formation des plaques d'athérome (Simionescu, 2012)

*Chapitre 3. Diagnostic et traitement de
l'Athérosclérose*

Chapitre 3. Diagnostic et traitement de l'Athérosclérose

3.1 Diagnostic de l'athérosclérose

3.1.1 Analyse des paramètres biologiques

a. Cholestérol total

Le cholestérol est un élément clé dans le mécanisme de l'athérosclérose. Un régime riche en cholestérol sera un facteur de risque important de la maladie. Ce dosage est souvent réalisé afin de mettre en évidence de façon simple une sensibilité potentielle à l'hypercholestérolémie et donc un éventuel risque de développer des plaques d'athéromes (Teramoto *et al.*, 2007).

b. Lipoprotéines

Le dosage des lipoprotéines est complémentaire du dosage du cholestérol. L'analyse de ces derniers est fondée sur l'évolution de leur concentration au cours du temps ainsi que sur leur proportion relative (**Randle, 2013**).

c. Triglycérides

Ils représentent des biomarqueurs intéressants, car ils s'associent avec les résidus des lipoprotéines athérogènes et avec l'apo C (apolipoprotéines des chylomicrons et des VLDL, deux lipoprotéines corrélées aux LDL). Une hypertriglycéridémie est associée à une augmentation des VLDL et à une diminution de leur élimination associée à une augmentation des LDL qui a pour conséquence une augmentation des risques athérogènes. L'augmentation des triglycérides sériques est corrélée à l'augmentation du risque de développer des maladies coronaires (**Talavero *et al.*, 2011**).

3.1.2 Electrocardiogramme

C'est un examen important en cardiologie qui permet d'étudier différentes facettes du cœur. Un électrocardiogramme (ECG) est un test qui mesure l'activité électrique du rythme cardiaque. À chaque battement, une onde traverse le cœur. Cette onde provoque la contraction du muscle et le pompage du sang du cœur. Un battement de cœur normal sur l'ECG montrera le timing des chambres supérieure et inférieure.

A l'aide d'un ECG un médecin cardiologue peut premièrement déterminer le temps nécessaire à l'onde électrique pour traverser le cœur cela indique si l'activité électrique est normale ou lente, rapide ou irrégulière.

Deuxièmement, en mesurant la quantité d'activité électrique traversant le muscle cardiaque il peut déterminer si certaines parties du cœur sont trop grandes ou surchargées de travail (AHA, 2015).

3.1.3 Echo Doppler

L'échographie doppler ou écho-doppler est un examen d'imagerie médicale réalisé à des fins diagnostiques pour étudier ou surveiller le fonctionnement d'un organe, ainsi que les flux sanguins dans les veines et les artères. Cet examen va au-delà de la simple échographie car l'appareil utilisé mesure le débit sanguin grâce à l'effet Doppler. Ce phénomène physique repose sur le calcul du changement de fréquence des ultrasons réfléchis par une cible en mouvement, par exemple les parois cardiaques ou les globules rouges. Ainsi, l'écho-doppler permet d'obtenir un complément d'informations intéressantes que les clichés seuls ne peuvent pas fournir.

Dans le cadre de la prévention des risques, l'Echo-Doppler permet l'identification de zones d'épaississement pariétal et de plaques non occlusives. La technique est principalement fondée sur l'analyse de l'épaisseur de l'intima et du média de l'artère (Randle, 2013).

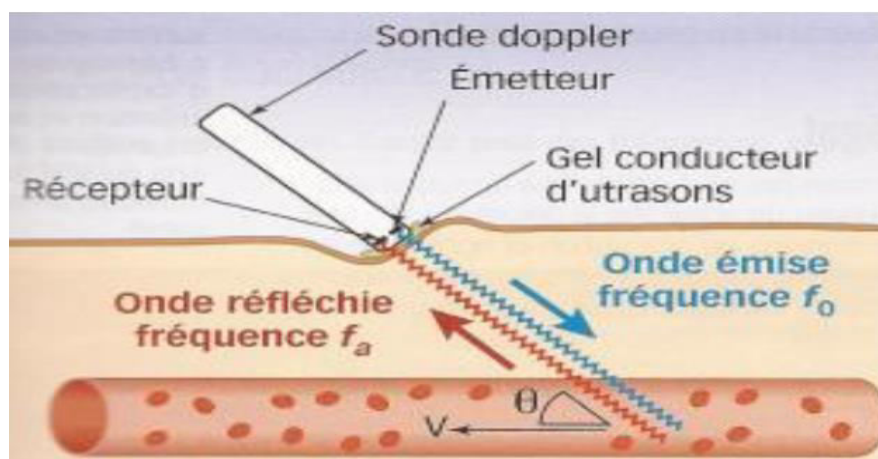


Figure 3.1 Principe de l'effet Doppler (Randle, 2013)

(V) : axe de déplacement du globule rouge.

(-) : angle de l'axe. De la sonde avec l'axe de déplacement du globule rouge.

3.1.4 Artériographie

Artériographie est un examen d'imagerie médicale permettant d'étudier la morphologie des artères. Il s'agit d'une observation des vaisseaux et de leur fonctionnement aux rayons X. Le radiologue place dans l'artère d'intérêt un petit tuyau appelé cathéter pour y injecter un produit de contraste iodé permettant de rendre visibles les artères. L'examen peut être à visée diagnostique ou thérapeutique. L'artériographie reste indiquée chez un patient en cas de discordance entre les différentes imageries non invasives ou dans un contexte d'urgence (Zivkovik, 2016).

3.2 Traitement de l'athérosclérose

3.2.1 Traitements médicaux

Le traitement pharmacologique de l'athérosclérose repose essentiellement sur l'utilisation de médicaments appartenant à différentes classes de molécules.

a. Antiagrégants plaquettaires

Les antiagrégants plaquettaires sont des outils majeurs de la prise en charge des syndromes coronariens aigus.

À la phase aiguë de l'infarctus avec élévation du segment ST, ils permettent de limiter l'effet prothrombogène des traitements de reperfusion telles que la thrombolyse (dissolution chimique du caillot obstruant l'artère coronaire) et l'angioplastie primaire (désobstruction mécanique de l'artère coronaire occluse). Dans le cadre des syndromes coronariens aigus sans élévation du segment ST, les antiagrégants plaquettaires permettent d'éviter l'évolution de la thrombose coronarienne partielle vers l'occlusion vasculaire complète, et donc vers l'infarctus aigu avec élévation du segment ST. Le bénéfice des antiagrégants plaquettaire dépend du profil de risque des patients ; il est démontré que l'association de plusieurs antiagrégants est d'autant plus efficace que les patients sont à plus haut risque. Les principaux enjeux de l'utilisation de cette classe thérapeutique sont les suivants :

- Dépister les résistances, adapter les posologies et gérer l'arrêt temporaire de ces traitements chez des patients ayant une pathologie coronarienne stable.
- Les antiagrégants plaquettaires tiennent une place prédominante dans la prévention et le traitement des maladies artérielles athéromatose.

- L'hyperagrégabilité plaquettaire reste l'un des fondements physiopathologiques de l'athéromatose qui est une maladie chronique et justifie la poursuite sur le long cours de ces traitements (Bellemain *et al.*, 2008).

L'aspirine (acide acétylsalicylique, ASA) bloque la voie du thromboxane A₂ en acétylant de façon irréversible la cyclooxygénase plaquettaire de type 1. Elle doit être administrée par une dose d'entretien par voie orale de 75 mg par jour. Son efficacité est immédiate, et son administration doit être poursuivie à vie. Tandis que les thiéno-pyridines (ticlopidine et clopidogrel) bloquent la voie de l'ADP - l'une des trois principales voies de l'activation plaquettaire par un mécanisme d'inhibition spécifique des récepteurs P1Y₁₂ de l'ADP (Jean *et al.*, 2004).

b. Statines

Les statines sont des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, enzyme régulant la conversion de l'HMG-CoA en mévalonate. L'inhibition compétitive de cette enzyme provoque une diminution de la concentration du cholestérol libre intra-cellulaire. Il existe aussi un mécanisme d'activation génétique lors d'un traitement par statine : son effet principal est une augmentation de la transcription du gène du LDL- récepteur. L'augmentation du nombre de LDL-récepteurs va induire une captation plus importante des LDL plasmatiques, d'où une diminution de leur concentration. Un autre mécanisme complémentaire d'action est une inhibition hépatique des lipoprotéines contenant l'apoB. La réduction du taux des LDL est dose dépendante avec les différentes statines. Avec les doses habituellement préconisées, la réduction varie entre 20 et 30 % de réduction mais peut atteindre 50 % avec les fortes doses des statines les plus puissantes comme l'atorvastatine. Les principaux effets indésirables connus sont la toxicité hépatique (augmentation des transaminases), la toxicité musculaire et un risque de diabète sucré. Les statines permettent d'abaisser les triglycérides pour les sujets avec un taux de base supérieur à 2,5g/l. D'autres effets pléiotropes sont associés par exemple l'amélioration de la dysfonction endothéliale, l'inhibition de la prolifération cellulaire en particulier des cellules musculaires lisses (Zivkovic, 2016).

Une étude Cochrane de 2013 montre une diminution de la mortalité généralisée en prévention primaire chez les patients recevant un traitement par statines sans effets indésirables notables. Une méta-analyse de 2010 arrive aux conclusions opposées. Il semble très probable que les statines jouent un rôle dans la calcification des plaques d'athérome.

Cependant il n'est pas encore clair si cet effet est bénéfique et stabiliserait la plaque ou au contraire la déstabiliserait. Certains auteurs soutiennent la première version, d'autres la seconde (Campanini *et al.*, 2017).

c. Fibrates

Les fibrates sont des ligands synthétiques des récepteurs nucléaires du type PPAR α . Ils sont prescrits pour traiter les hypertriglycéridémies (type IV, V) et pour quelques-unes des hypercholestérolémies pures ou mixtes (type Iia, Iib, III) primitives ou secondaires. Des études cliniques ont montré l'effet préventif sur la progression et sur la morbidité cardiovasculaire. En pratique clinique, les hyperlipidémies sont classées dans l'un des 3 phénotypes suivants :

- Hypercholestérolémies pures (LDL-C augmentés et triglycérides normaux)
- Hypercholestérolémies mixtes ou combinées (élévation du LDL-C et des triglycérides)
- Hypertriglycidémies pures, le plus souvent endogènes par augmentation des VLDL.

Les hypercholestérolémies pures relèvent en priorité d'un traitement par statines. Un fibrate ou une résine sont également possibles mais essentiellement en cas d'intolérance clinique ou biologique à la famille des statines. Si nécessaire, l'association thérapeutique préférentielle est l'association statine et résine. Les hypercholestérolémies mixtes ou combinées posent un problème de choix thérapeutique entre statine et fibrate. Les statines sont de plus en plus utilisées, surtout si l'hypercholestérolémie prédomine. Les fibrates sont plutôt proposés en première intention lorsque l'anomalie biologique prédomine sur les triglycérides avec un taux de LDL-C modérément augmenté (Forni Ognà *et al.*, 2017).

3.2.2 Traitements chirurgicaux

a. Angioplastie

Le choix d'une angioplastie dépend de la localisation de la lésion, de son aspect à l'examen radiologique (longueur, éventuelles anfractuosités, excentration, présence de calcifications) et de son retentissement sur le débit sanguin. Elle est le plus souvent indiquée pour traiter la sténose (rétrécissement) des artères coronaires. L'angioplastie peut être pratiquée par incision chirurgicale ou par voie transcutanée.

L'angioplastie par incision : utilise un fragment de veine sain (en général prélevé sur la jambe du malade) ou de tissu synthétique (patch) qui vient restaurer la partie malade après incision longitudinale de la paroi du vaisseau (**Larousse, 2006**).

L'angioplastie par voie transcutanée : Une tubulure spéciale avec un ballon dégonflé Figure 2.2 (a) est enfilée jusqu'aux artères coronaires. Le ballon est gonflé Figure 2.2 (b) pour élargir les zones bloquées où le flux sanguin vers le muscle cardiaque a été réduit ou coupé. Souvent associé à l'implantation d'une endoprothèse vasculaire Figure 02(c) pour aider à maintenir l'artère ouverte et à réduire les risques de blocage (**AHA, 2017**).

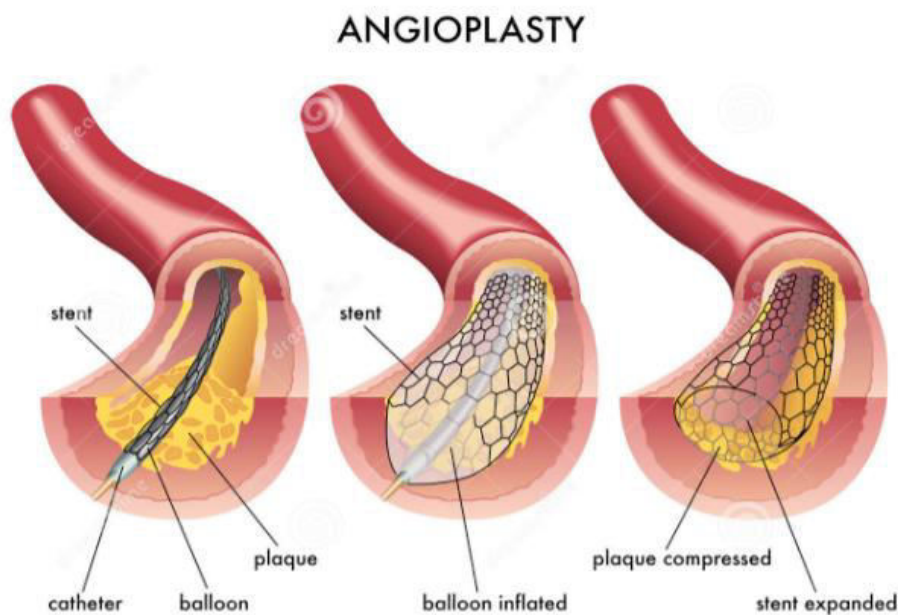


Figure 3.2 Les procédures de l'angioplastie (Forni Ognà *et al.*, 2017)

b. Désobstruction par endartériectomie

L'endartériectomie coronaire est une intervention chirurgicale visant à enlever les plaques d'athérome des artères coronaires, avec une incidence mondiale comprise entre 3,7% et 42% (Bernal-Aragon *et al.*, 2015). Elle peut être réalisée par deux techniques :

- **La technique fermée** : implique une petite artériotomie avec une traction douce et constante sur la plaque athéromateuse jusqu'à ce qu'elle sorte de l'artère native par la voie proximale et distale. Avec cette technique, il n'est pas possible de prévenir les lambeaux intimaux et une éventuelle obstruction résiduelle.
- **La technique ouverte** : est réalisée en ouvrant longitudinalement l'artère native au-delà des limites de l'endartériectomie, ce qui permet de soulever soigneusement la

plaque sous vision directe et de fixer les bords. Plus tard, la fermeture de patch de l'artère est effectuée, suivie d'une greffe de pontage. Avec cette technique, le soulagement complet de l'obstruction est assuré et les lambeaux de l'intima sont évités (Gatanatti *et al.*, 2017).

Après une endartériectomie coronaire une gestion antiplaquettaire et anticoagulante stricte est requise pour inhiber la coagulation activée par le matériel sous- endothélial exposé au flux sanguin. Cependant, aucun protocole d'anticoagulation standard après une endartériectomie coronaire n'existe. La perfusion d'héparine suivie de warfarine pendant plusieurs mois est recommandée par plusieurs auteurs (Papakonstantinou *et al.*, 2014).

c. Le pontage

Le pontage aorto-coronarien (PAC) est une procédure dans laquelle des artères ou des veines autologues sont utilisées comme greffons pour contourner les artères coronaires partiellement ou complètement obstruées par la plaque athérosclérotique. Pour permettre la précision nécessaire à la réussite de la chirurgie de pontage coronarien, le cœur est généralement arrêté. Ceci est réalisé en bouchant l'aorte ascendante, puis en perfusant le cœur avec une solution froide de cardioplégie riche en potassium. L'arrestation nécessite l'utilisation d'un appareil de pontage cardiopulmonaire, qui fournit à la fois une pression de perfusion et une oxygénation, afin de soutenir la circulation pendant la période d'un à deux heures d'arrêt cardiaque ischémique.

○ **la procédure de pontage**

Les artères coronaires épicaudique contenant une sténose proximale sont évaluées par inspection externe directe et palpation pour rechercher un site cible distal approprié.

- Une incision est ensuite faite dans l'artère coronaire en aval de la sténose.
- Le pontage de pontage est cousu à la main (anastomosé) bout à côté de l'incision.
- La couture de l'anastomose distale est facilitée par un grossissement optique et constitue la partie la plus techniquement difficile de l'opération.
- L'anastomose proximale de chaque greffon est complétée en cousant le greffon côte à côte sur une aortotomie de l'aorte ascendante proximale, à l'exception des greffons artériels in situ (par exemple, une greffe d'artère thoracique interne gauche) dans lesquels l'artère native l'afflux est préservé (Alexander *et al.*, 2016).

3.3 Prévention de l'athérosclérose

3.3.1 Prévention par l'alimentation

a. Le régime méditerranéen

Le terme de régime méditerranéen recouvre certains régimes des pays du pourtour de la méditerranée reconnus pour leur intérêt dans les pathologies cardiovasculaires depuis plusieurs décennies. Il est riche en fruits, légumes, huile d'olive, céréales, légumineuses, noix, contient avec modération poissons, œufs, volailles, alcool, laitages et comporte peu de sucreries et de viande. Il s'est fait connaître grâce à Ancel Keys à travers l'étude des sept pays dans les années 90 (Keys *et al.*, 1986), dans laquelle la population grecque possédait une mortalité cardiovasculaire extrêmement faible. Les aliments consommés en abondance dans le régime méditerranéen ont fait l'objet d'études quant à leur influence sur le risque cardiovasculaire. Par exemple, la consommation de fruits secs oléagineux (noix, noisettes, cacahuètes...) est associée à un risque réduit de maladie coronarienne (diminution de 35% pour le groupe en consommant le plus) (Kris-Etherton *et al.*, 2008) et est inversement corrélée aux marqueurs de l'inflammation (Jiang *et al.*, 2006).

Les bénéfices apportés sont dosés dépendants avec une action maximale rapportée pour une consommation au moins bi-hebdomadaire en fruits secs oléagineux (Kris-Etherton *et al.*, 2008). Le risque de maladie coronarienne est également réduit pour la consommation de fibres issues de céréales (diminution de 29% du risque d'infarctus du myocarde pour chaque augmentation de la consommation en fibres de 10 g par jour) (Rimm *et al.*, 1996), de légumes (diminution de 46% du risque de maladie coronarienne), d'huile d'olive (diminution de 44% du risque de maladie coronarienne) (Bendinelli *et al.*, 2011), d'alcool en quantité modérée (diminution de 20% du risque de maladie coronarienne pour un verre et demi par jour) (Corrao *et al.*, 2000), de poissons (diminution de 6% par portion supplémentaire quotidienne de 15 g de poisson (Zheng *et al.*, 2012 ; Bernstein *et al.*, 2010) et de volailles (diminution de 19% du risque de maladie coronarienne pour le remplacement d'une portion par jour de viande par de la volaille) (Bernstein *et al.*, 2010).

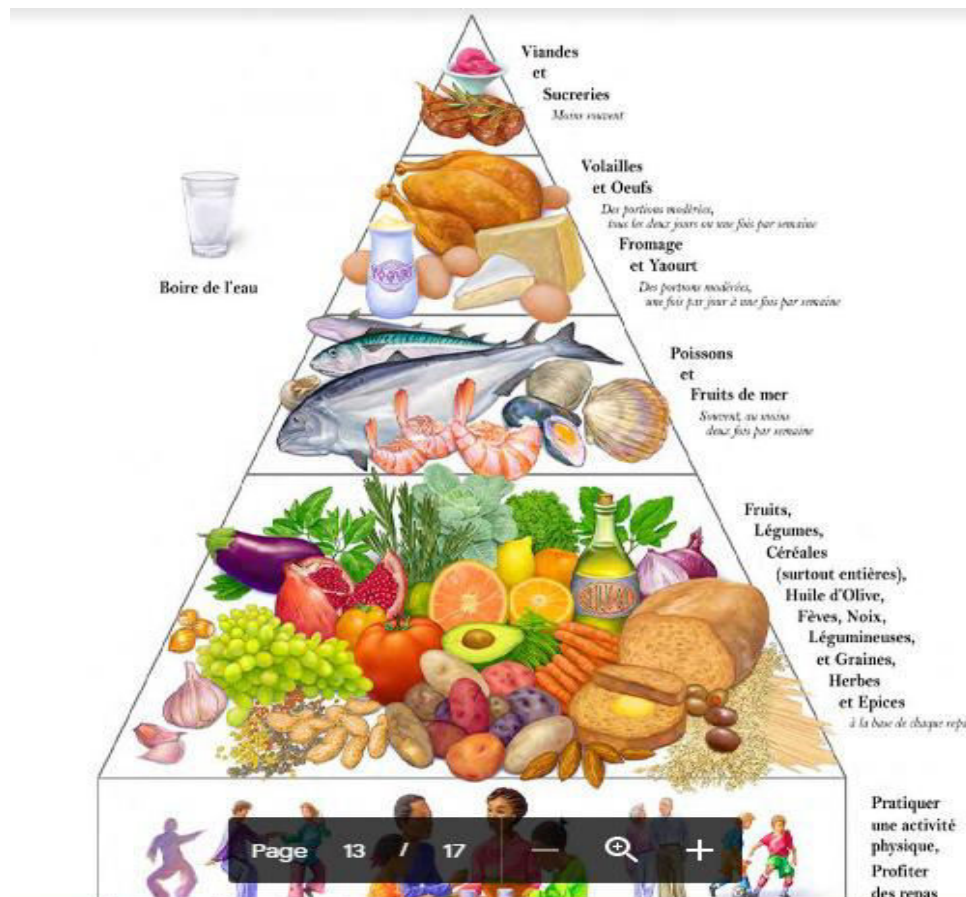


Figure 3.3 Pyramide alimentaire du régime méditerranéen (Anonyme, 2009)

b. Régime d'Okinawa

La population d'Okinawa a une des meilleures espérances de vie au monde en 2000 (77,64 pour les hommes et 86,01 pour les femmes) (Poulain & Naito, 2004), et le taux de maladie coronarienne y est extrêmement bas.

Ainsi, le risque de décéder d'un infarctus du myocarde était en 1995 environ cinq fois plus élevé aux Etats Unis qu'à Okinawa (Suzuki *et al.*, 2001).

L'occidentalisation des habitudes alimentaires a depuis entraîné une forte diminution de l'espérance de vie chez les jeunes générations (Willcox *et al.*, 2009).

Le modèle alimentaire traditionnel d'Okinawa est riche en légumes, légumineuses (soja principalement), céréales et tubercules à index glycémique bas, acides gras oméga-3, est pauvre en viande, produits laitiers, et incorpore de façon modérée poissons et alcool (Willcox *et al.*, 2009).



Figure 3.4 Pyramide alimentaire d'Okinawa (Pierault, 2013)

Le régime d'Okinawa comporte également très peu de calories (1785 en moyenne en 1949) (Willcox *et al.*, 2007), mais une très grande densité nutritionnelle. Ce modèle est moins riche en graisses et protéines que le régime méditerranéen et est plus riche en glucides. On retrouve cependant plusieurs points communs avec le modèle méditerranéen : une faible proportion de graisses saturées en faveur des acides gras mono-insaturés, une forte consommation de fruits et légumes, une consommation élevée de céréales et légumineuses à index-glycémique bas.

Ce modèle alimentaire d'Okinawa montre une grande richesse en phytoconstitués pouvant avoir une action bénéfique sur le système cardiovasculaire. Les habitants d'Okinawa sont les plus grands consommateurs de soja au monde (principalement sous forme de tofu et de miso). Le thé, le tofu, les algues, le shiitaké, le curcuma, le fenouil ou l'armoise sont autant d'aliments couramment consommés sur Okinawa ayant montré des bénéfices sur la santé (Willcox *et al.*, 2009). Il est intéressant de constater qu'une différence de proportion calorique entre lipides, glucides et protéines vis-à-vis du modèle méditerranéen est compatible avec un risque cardiovasculaire bas. La clef de l'efficacité du modèle alimentaire d'Okinawa n'est pas totalement élucidée et semble bénéfique sur l'athérosclérose par des mécanismes variés.

3.3.2 Prévention et risque global

Il existe aussi une stratégie thérapeutique simplifiée, proposée dans les recommandations françaises et qui utilise des critères simples que sont les caractéristiques du sujet (âge et sexe), le dénombrement des autres facteurs de risque et la situation clinique (prévention primaire ou secondaire). C'est à partir de ces éléments que sont définis les seuils d'intervention thérapeutique médicamenteuse selon les valeurs du LDL-C (Stewart *et al.*, 2017).

	LDL-C g/l (mmol/l)
Prévention primaire	
Sujets sans autre facteur de risque	>2,20(5,7)
Sujets ayant un autre facteur de risque	>1,90 (4,9)
Sujet ayant deux autres facteurs de risque	>1,60(4,1)
Sujets ayant plus de deux facteurs de risque	>1,30(3,4)
Prévention secondaire.	
Sujets ayant une maladie coronaire	>1,30(3,4)

Figure 3.5 Seuils d'intervention thérapeutique (Stewart *et al.*, 2017)

Un traitement médicamenteux est justifié si le LDL-C reste supérieur à 1,3g/l après trois mois d'une diététique bien suivie. En prévention primaire, le seuil proposé pour des patients avec un facteur de risque est de 1,9 g/l et de 1,6g/l pour deux facteurs associés. Pour les patients sans facteur de risque, un traitement n'est justifié que si le LDL excède 2,2 g/l après diététique. Une augmentation isolée des triglycérides entre 2 et 4 g/l nécessite essentiellement un traitement diététique fondé sur la suppression des sucres simples et de l'alcool, et sur la correction d'une éventuelle surcharge pondérale. Pour un taux de triglycérides supérieur à 4g/l, le recours à un traitement médicamenteux est justifié pour limiter le risque de pancréatite aiguë (Stewart *et al.*, 2017).

Partie Expérimentale

Chapitre 4. Matériel & Méthodes

Chapitre 4. Matériel & Méthodes

4.1 Méthodologie de recherche

Les recherches étaient effectuées à l'aide de la base de données électronique PubMed. Les combinaisons de termes de recherche utilisées contenant un ou plusieurs des mots-clés : (atherosclerosis OR coronary artery disease OR cardiovascular disease AND risk factor AND protective factor).

4.2 Sélection des études

Nous avons effectué une sélection des recherches comprenant un certain nombre de critères. Les critères d'exclusion comprennent des études expérimentales, documents autres que les articles scientifiques, articles publiés avant 2015, les articles rédigés en une autre langue que l'anglais et les articles hors sujet de recherche (selon les mots clés).

Les critères d'inclusion s'appuient sur les études épidémiologiques observationnelles ou de cohortes publiés et évaluant les facteurs de risque et/ou les facteurs protecteurs de/cotre l'athérosclérose, les maladies des artères coronaires et les maladies cardiovasculaires.

4.3 Présentation de la banque de données 'PubMed'

PubMed est l'une des bases de données du système de recherche bibliographique du *National Center for Biotechnology Information* (NCBI) attaché à la *National Library of Medicine* (NLM) aux États-Unis (figure 4.1). La plateforme 'PubMed' offre depuis 1996 un accès libre à la base MEDLINE ; une des bases bibliographiques les plus importantes dans le domaine des sciences de la vie et de la santé.

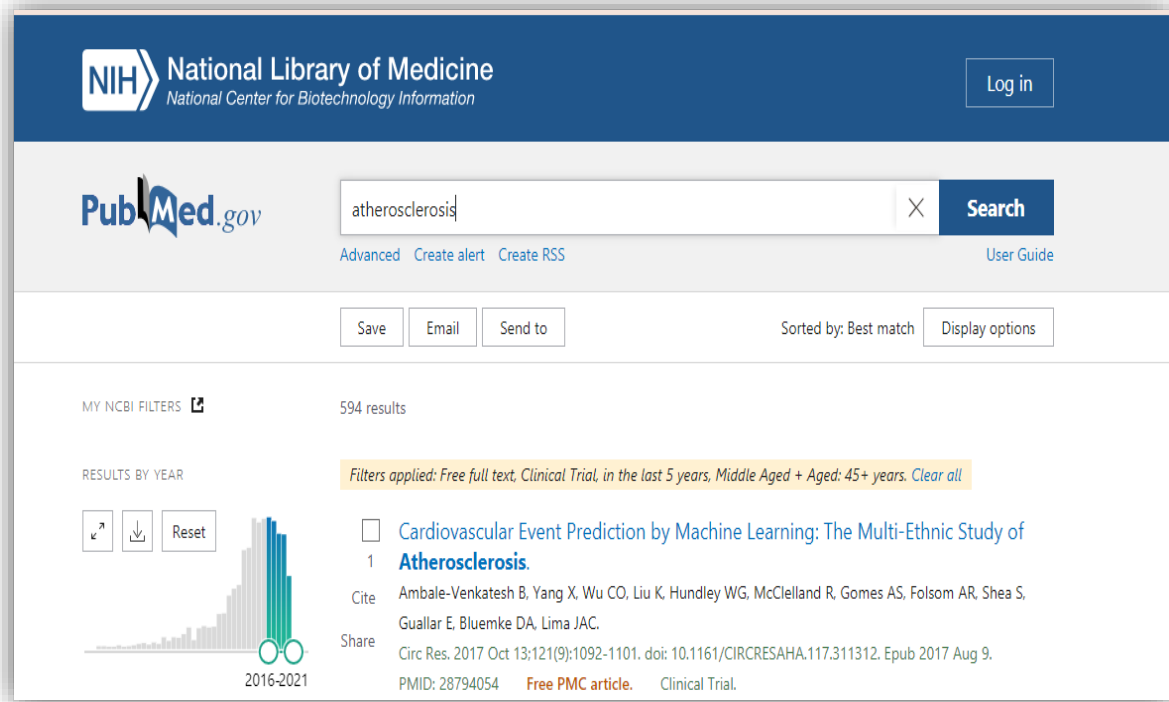


Figure 4.1 Présentation de la base de données PubMed

4.3.1 Que signifie PubMed

Il existe plusieurs possibilités de se connecté à la base de données PubMed. L’acronyme de ‘**Public in MEDLINE**’ (version gratuite de la base de données) ou bien pour ‘**Publisher in MEDLINE**’ ou ‘**in MEDICINE**’ (nombreux liens vers les éditeurs). Trois interfaces d’interrogation (et plusieurs modalités de recherche) sont proposées :

- Une première, à partir de la page d’accueil ;
- Une deuxième, à partir de l’interface ‘PubMed Advanced Search’ (Recherche avancée), également accessible avec la rubrique ‘Advanced’ sur la page d’accueil ;
- Une troisième, à partir de ‘MeSH Database’ (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>)

Tout est en anglais dans PubMed/MEDLINE, l’interface comme le contenu, quelle que soit la langue originale des articles indexés, les références sont présentées en anglais et

la langue d'interrogation est donc également anglaise. La plateforme PubMed Offre plusieurs opportunités pour le chercheur :

- Couvre, depuis 1946, les domaines des sciences de la vie et plus particulièrement celui des sciences biomédicales ;
- Analyse les publications de plus de 80 pays (toutes les informations présentées sont en anglais, des résumés en langue vernaculaire commencent à être présentés : Other Abstract Language, OABL) ;
- Indexe les références avalisées à l'aide de son thesaurus (MeSH), ces références présentent la mention : [PubMed- indexed for MEDLINE].

4.4 Extraction de données

Nous avons procédé ainsi à une sélection des titres et des résumés des articles qui ont ensuite été examinés, afin de permettre l'identification des études éligibles.

La figure 4.2, montre un organigramme (diagramme des flux), qui décrit et clarifier le processus et les différentes étapes menant à la sélection des études incluses dans notre revue systématique. Cette dernière a été menée selon le modèle PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses).

L'éligibilité des articles a été évaluée et les données ont été extraites indépendamment par (H.Z) (K.M). Les données extraites de chaque article récupéré étaient les suivantes : nom du premier auteur, année de publication (ex : Giorgia Tascini *et al.* ; 2018), durée de suivi, taille d'échantillons, âge, mots clés, résultats, recommandations.

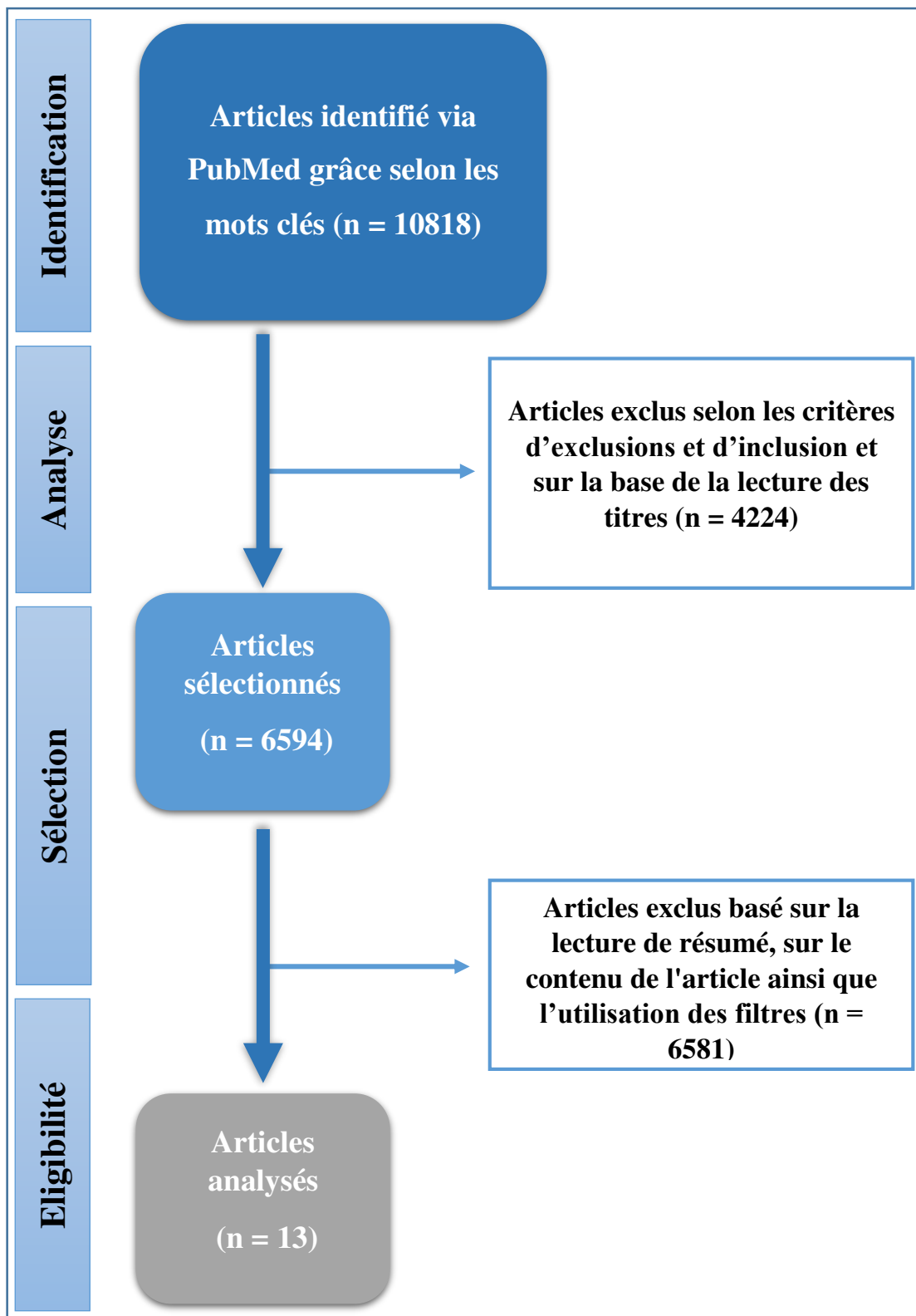


Figure 4.2 Organigramme du processus de sélection des études pour la revue systématique

Chapitre 5. Résultats et Discussion

Chapitre 4. Résultats et Discussion

5.1 Caractéristiques de l'étude

La présente étude est une revue systématique. Elle présente une vue d'ensemble des caractéristiques des études incluses qui sont indiquées dans les tableaux récapitulatifs.

Les mots clés utilisés dans la base de données, ont permis de référencer 10818 publications. Après analyse sur titre et selon les critères d'exclusions et d'inclusion, 6594 articles sont apparus à la fin de cette étape. L'analyse sur la base du résumé et le contenu de l'article a permis de conserver 13 études et ont donc été incluses dans la revue systématique.

Dans ce travail, un ensemble de 13 articles a été identifiées et examiné indépendamment. L'extraction des données pertinentes de chaque étude repose sur le nom de l'auteur, l'année de publication et les principaux résultats citer.

Les données extraites des études ont été regroupées dans un tableau spécifique (tableau 5.1).

Tableau 5.1 Résumé des caractéristiques des études incluses

Etude	Revue	Année	Sujets	Age	Durée	Événements	Principaux résultats
Ajala <i>et al.</i> , JUPITER Study	<i>Journal of the American Heart Association</i>	2020	1034	Hommes \geq 50 ans Femmes \geq 60 ans	12 mois	<ul style="list-style-type: none"> • Incidence d'infarctus du myocarde • Accident vasculaire cérébral • Hospitalisation pour angor instable • Revascularisation artérielle • Décès par MCV • Mortalité toutes causes confondues • Role d'IH 	<ul style="list-style-type: none"> • L'IH (Index inflammatoire HDL) est significativement associé aux incidents cardiovasculaires et à la mortalité. • L'IH a modifié l'association bénéfique de l'augmentation de l'HDL-c avec événements cardiovasculaires • Seuls les individus présentant un HDL anti-inflammatoire fonctionnant de manière optimale conservent la relation inverse du HDL-c avec les événements cardiovasculaires. • La fonctionnalité HDL peut fournir un aperçu du rôle complexe des HDL, en particulier chez les personnes souffrant d'inflammation chronique.
Besch <i>et al.</i> ,	<i>Cardiovasc Diabetol</i>	2018	92	> 18 ans	Janvier à Décembre 2015	<ul style="list-style-type: none"> • Amélioration de contrôle glycémique chez les patients subissant un PAC (Pontage aortocoronarien programmé). • Coparaison entre insuline et Exénatide 	<ul style="list-style-type: none"> • Aucune effet cardioprotecteur supplémentaire n'a été observé de l'Exénatide iv par rapport à l'insuline iv après un pontage coronarien chez une population de patients à faible risque

							<p>d'insuffisance cardiaque postopératoire.</p> <ul style="list-style-type: none"> • L'insuline iv et l'Exénatide iv pourraient avoir activé les voies cardioprotectrices dans une mesure similaire.
Downer <i>et al.</i> , PREDIMED Study	<i>BMC Cardiovascular Disorders</i>	2017	7477	Hommes (55-80 ans) Femmes (60-80 ans)	(2003-2009).	<ul style="list-style-type: none"> • Corrélation entre la teneur en mercure du poisson et l'augmentation du risque de maladie cardiovasculaire. 	<ul style="list-style-type: none"> • La concentration de mercure n'est associée à aucune maladie cardiovasculaire, ni à la consommation de poisson ou d'acides gras n-3. • Les associations sont restées nulles lorsque le mercure a été évalué conjointement avec la consommation de poisson au départ et pendant le suivi.
Heron <i>et al.</i> ,	<i>BMC Cardiovascular Disorders</i>	2017	28	69 ans	205 jours	<ul style="list-style-type: none"> • Forme physique • Risque cardiovasculaire • Qualité de Vie et santé mentale 	<ul style="list-style-type: none"> • La mise en œuvre, tôt après un AIT ou un AVC « mineur », un nouveau programme à domicile, « <i>The Healthy Brain Rehabilitation Manual</i> », avec ou sans podomètre supplémentaire est d'une importance primordiale. • Les principaux BCT utilisés dans le manuel comprenaient l'utilisation d'une source crédible, le soutien social et la définition d'objectifs.

							<ul style="list-style-type: none"> • L'importance d'une intervention précoce axée sur le changement de comportement chez les patients après un AIT ou un AVC mineur.
Norlund <i>et al.</i> ,	<i>European Journal of Preventive Cardiology</i>	2017	362	< 76 ans	24 mois	<ul style="list-style-type: none"> • Analyser l'effet de la thérapie cognitivo-comportementale sur le stress auto-évalué, l'anxiété somatique, l'épuisement et la dépression. • Etudier les associations de ces facteurs avec la réduction des événements cardiovasculaires. 	<ul style="list-style-type: none"> • L'intervention a un effet positif sur l'anxiété somatique ($p < 0,05$), reflétant un développement bénéfique au cours temps par rapport aux témoins. • Le stress, l'épuisement vital et la dépression ne différaient pas entre les groupes au fil du temps. • L'analyse des médiateurs a suggéré que l'anxiété somatique pouvait avoir influencé l'effet du traitement sur les événements cardiovasculaires.
Vitale <i>et al.</i> ,	<i>Nutrients</i>	2018	2568	50–75 ans	6 mois	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluation de la relation entre un régime alimentaire méditerranéen chez les personnes atteintes de diabète de type 2 et ses composants individuels avec: <ul style="list-style-type: none"> - Le profil des facteurs de risque cardiovasculaire - La glycémie plasmatique - L'indice de masse corporelle (IMC) 	<ul style="list-style-type: none"> • Un score élevé est associé à une meilleure qualité de l'alimentation et à une plus grande adhésion aux recommandations nutritionnelles pour le diabète. • Une faible proportion de participants a atteint les recommandations pour les fibres et les graisses saturées (respectivement 17 % et 30 %).

							<ul style="list-style-type: none"> • Un score élevé est associé à des valeurs plus faibles de lipides plasmatiques, de pression artérielle, d'hémoglobine glyquée et d'IMC.
Westland <i>et al.</i> ,	<i>Trials</i>	2017	279	40–75 ans	3 à 6 mois	<ul style="list-style-type: none"> • L'intervention vise le changement d'un seul comportement d'autogestion, à savoir l'activité physique, chez les patients de soins primaires à risque de maladie cardiovasculaire. 	<ul style="list-style-type: none"> • Les interventions d'autogestion montrent jusqu'à présent de faibles effets sur les résultats pour la santé. • Cette autogestion peut aider les patients à améliorer le changement de comportement dans d'autres composants d'autogestion (par exemple, apport alimentaire, consommation d'alcool, adhésion aux médicaments et sevrage tabagique).
Zhang <i>et al.</i> , China Stroke Primary Prevention Trial	<i>J Am Heart Assoc</i>	2017	16 791	60,1±7,4 ans	4,5 ans	<ul style="list-style-type: none"> • Examiner si l'adiposité est corrélée avec les performances cognitives longitudinales chez les adultes hypertendus. 	<ul style="list-style-type: none"> • Une adiposité plus élevée est indépendamment associée à un déclin cognitif plus lent chez les adultes chinois hypertendus.
Xie <i>et al.</i> ,	<i>Lipids in Health and Disease</i>	2017	2516	(< ou > = 65 ans)	6 mois	<ul style="list-style-type: none"> • Détermination la relation entre l'adhésion aux statines pendant six mois et le risque ultérieur de événements cardiovasculaires indésirables majeurs chez les patients avec 	<ul style="list-style-type: none"> • Les événements cardiovasculaires indésirables majeurs incidents dans le groupe de mauvaise adhérence aux statines était significativement plus élevé que dans le groupe de bonne

						un syndrome coronarien aigu.	adhérence (2,7 % contre 1,8 %, $p = 0,002$).
Fysekidis <i>et al.</i> ,	<i>Vascular Health and Risk Management</i>	2019	2145	60–66 ans	34 mois	<ul style="list-style-type: none"> • L'adhésion chronique aux directives du Programme français de nutrition et de santé (PNNS) et sont association avec une meilleure santé cardiovasculaire. 	<ul style="list-style-type: none"> • Les sujets PNNS+/PNNS- présentaient une fréquence cardiaque inférieure (60,2 ± 8,0 vs 64,3 ± 8,4 battements/min, $p = 0,042$) • Une durée de diastole plus longue (66,7 ± 3,1 % vs 64,6 ± 4,1 % de la durée du cycle cardiaque, $p = 0,049$) • Un index tension-temps plus court (2145 ± 489 vs 2307 ± 428 ms * mmHg, $p = 0,018$)
Cochrane <i>et al.</i> , Lifestyle Interventions and Independence for Elders	<i>J Am Heart Assoc</i>	2017	78	70–89 ans	4 mois	<ul style="list-style-type: none"> • Mesure journalière de la pression artérielle et incidence maladies cardiovasculaires 	<ul style="list-style-type: none"> • Le nombre total de mesures de pression artérielle par jour a également été négativement associé au risque d'événement cardiovasculaire ($p = 0,001$). • Augmentation du risque d'événements cardiovasculaires ($p = 0,002$).
Davis <i>et al.</i> ,	<i>Diabetes Care</i>	2018	100	< 60 ans	3 mois	<ul style="list-style-type: none"> • Hypoglycémie sévère • Evénements indésirables cardiovasculaires graves • Mortalité cardiovasculaire 	<ul style="list-style-type: none"> • Les facteurs de risque indépendants d'hypoglycémie sévère étaient : <ul style="list-style-type: none"> - Utilisation d'insuline au

							<p>départ (P = 0,02),</p> <ul style="list-style-type: none"> - Protéinurie (P = 0,009) - Neuropathie autonome (P = 0,01) <p>Par contre ;</p> <ul style="list-style-type: none"> - l'IMC était protecteur (P = 0,017).
Kimura <i>et al.</i> , ASUCA trial	<i>Clin Exp Nephrol</i>	2016	88	40-75 ans	5 mois	<ul style="list-style-type: none"> • Dyslipidémie • Maladie du rein • Traitement hypolipidémiant conventionnel 	<ul style="list-style-type: none"> • Aucun effet reno-protecteur des statines. • L'effet de la thérapie d'abaissement du LDL sur la réno-protection est à examiner.
Li <i>et al.</i> ,	<i>Scientific Reports</i>	2020	3731	18-65 ans	4 ans	<ul style="list-style-type: none"> • Maladie cardiovasculaire athéroscléreuse • Traitement aux statines • Evénements cardiovasculaires • Cholestérol à lipoprotéines de haute densité 	<ul style="list-style-type: none"> • Une diminution des taux de HDL-C était associée à un risque cardiovasculaire significativement accru. • L'effet protecteur des niveaux élevés de HDL-C était plus important chez les hommes que chez les femmes. • Chez les patients atteints d'athérosclérose sous traitement par statine, un faible taux de HDL-C pendant le traitement était courant et associé à un risque accru d'événements CV chez les femmes. • Des niveaux de HDL-C plus

							élevés ont fourni un effet protecteur plus important chez les hommes que chez les femmes.
Howden <i>et al.</i> ,	<i>Circulation</i>	2018	54	45-65 ans	2 ans	<ul style="list-style-type: none"> • L'effet de 2 ans de haute intensité d'exercice et entraînement supervisée sur la raideur du Ventricule Gauche. 	<ul style="list-style-type: none"> • L'adhésion aux séances d'exercices prescrites était de 88±11%. • Vo₂max a augmenté de 18 % (entraînement physique: avant 29,0 ± 4,8 à après 34,4 ± 6,4; contrôle: avant 29,5 ± 5,3 à après 28,7 ± 5,4, groupe × temps $p < 0,001$). • Un entraînement physique régulier peut fournir une protection contre le risque futur d'insuffisance cardiaque.
Chei <i>et al.</i> , Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS)	<i>Circulation Journal</i>	2018	12840	40-85 ans	26 jours	<ul style="list-style-type: none"> • Etudier quelles acides gras sériques sont associées à l'incidence de la coronaropathie. 	<ul style="list-style-type: none"> • 152 cas incidents de coronaropathie ont été identifiés. • Les AG n-3-polyinsaturés et saturés moyens ne différaient pas entre les cas et les témoins • Les AG n-6-polyinsaturés moyens étaient plus élevés chez les témoins que chez les cas • Un taux élevé d'acide miristique sérique, d'acide palmitique et d'acide palmitoléique a un effet

Discussion

L'ensemble des études sélectionnées pour le présent travail signale la nécessité de la prise en charge de l'athérosclérose et ses facteurs de risque.

Le bilan lipidique est rapporté par de nombreux auteurs comme un facteur de risque majeur d'athérosclérose. Une étude réalisée par Ajala et al. en 2020 a dévoilé que le cholestérol à lipoprotéines de haute densité (HDL) a une association inverse avec les maladies cardiovasculaires. Le HDL possède des propriétés anti-inflammatoires in vitro, mais on ne sait pas si cela peut être protecteur chez les personnes souffrant d'inflammation. Des preuves substantielles rapportées par Downer et al. (2017) suggèrent que la consommation de 1 à 2 portions de poisson par semaine, en particulier de poisson gras (par exemple, saumon, hareng, sardines) est bénéfique pour la santé cardiovasculaire en raison de sa teneur élevée en acides gras polyinsaturés n-3. Cependant, on craint que la teneur en mercure du poisson augmente le risque de maladie cardiovasculaire, mais cette relation reste incertaine. Norlund et al. (2017) ont conclu une relation d'un régime alimentaire méditerranéen et de ses composants individuels avec le profil des facteurs de risque cardiovasculaire, la glycémie et l'indice de masse corporelle (IMC) chez les personnes atteintes de diabète de type 2. Cette conclusion a été confirmée par Diaf et al. (2015) dans leur étude sur une population de l'Ouest algérien où l'apport alimentaire en acides gras saturés et polyinsaturés (régime méditerranéen) avait un effet significatif sur les indices athérogène des lipides sanguins. Dans leur travail publié en (2018), Besch et al. ont déterminé si la perfusion intraveineuse (iv) d'exénatide, un agoniste synthétique des récepteurs GLP-1, pouvait fournir un effet protecteur contre les lésions d'ischémie-reperfusion myocardique après un pontage aortocoronarien (PAC) ainsi que Heron et al. (2017) révèlent que la valeur de la réadaptation cardiaque (RC) après un accident ischémique transitoire (AIT) ou un accident vasculaire cérébral mineur n'est pas testée

malgré ces conditions partageant une pathologie et des facteurs de risque similaires à la maladie coronarienne.

Zhang et al. (2017) ont trouvé que l'obésité est un facteur de risque pour de nombreuses maladies. Cependant, l'association potentielle entre l'adiposité et le déclin cognitif chez les patients hypertendus n'est pas concluante. Ils ont toutefois effectué une analyse des données secondaires du CSPPT (China Stroke Primary Prevention Trial) pour examiner si l'adiposité est corrélée avec les performances cognitives longitudinales chez les adultes hypertendus. Leurs résultats étaient contradictoires. De Siequeira et al. (2020) révèlent que l'obésité chez l'adulte est susceptible d'une pertinence clinique plus grave et d'une pneumonie sévère. De même, Cai et al. (2020) ont également remarqué que l'obésité chez l'homme augmente considérablement le risque de maladies graves par rapport aux femmes et les patients obèses sont plus susceptibles de développer des maladies plus graves que les patients de poids normal. En 2017, Pette et al. révélaient que les patients plus jeunes semblent présenter plus souvent une forme débutante que les patients plus âgés par la comparaison des formes selon l'âge suit une progression régulière ; les formes plus oblitérantes se retrouvent surtout chez les patients plus âgés.

Vitale et al. (2018) avaient indiqué dans leur projet de prévention secondaire à Uppsala Primary Healthcare (SUPRIM), un essai contrôlé randomisé d'un programme de gestion du stress de thérapie cognitivo comportementale en groupe pour les patients atteints de maladie coronarienne, que le projet a réussi à réduire le risque d'événements cardiovasculaires récurrents mortels ou non mortels. Leur but était d'analyser l'effet de la thérapie cognitivo comportementale sur le stress autoévalué, l'anxiété somatique, l'épuisement vital et la dépression et d'étudier les associations de ces facteurs avec la réduction des événements cardiovasculaires.

Westland et al. (2017) ont signifié que les preuves de l'adhésion aux statines diminuant le risque d'événements cardiovasculaires indésirables majeurs (MACE) font toujours défaut chez les patients sortis d'un syndrome coronarien aigu (SCA).

Le bilan lipidique est rapporté par de nombreux auteurs comme un facteur de risque majeur d'athérosclérose. Une étude réalisée par Chei et al. (2018) a étudié quels acides gras sériques sont associés à l'incidence de la coronaropathie et a rapporté des résultats plus clairs sur cette relation. Pour évaluer l'effet de la pression artérielle sur l'apparition de l'athérosclérose, Cochrane et al. ont réalisé une étude en 2017, l'étude a porté sur la mesure journalière de la pression artérielle et ont estimé que le nombre total de mesures de pression artérielle par jour a été négativement associé au risque d'événement cardiovasculaire.

Li et al. (2020), dans leurs études menées sur la maladie cardiovasculaire athéroscléreuse 'Traitement aux statines et Événements Cardiovasculaires' et aussi sur le HDL ont indiquaient que les diminutions des taux de HDL-c étaient associées à un risque cardiovasculaire significativement accru.

Des études menées par Howden et al. (2018), évaluant l'effet d'entraînements supervisés et intensifiés (durant 2 ans) sur la raideur du Ventricule Gauche ont révélé que l'adhésion aux séances d'exercices prescrites était de $88\pm 11\%$. Un entraînement physique régulier peut fournir une protection contre le risque futur d'insuffisance cardiaque.

Selon l'étude de Fysekidis et al. (2019) suggèrent l'adhésion chronique aux directives du Programme français de nutrition et de santé (PNNS) et son association avec une meilleure santé cardiovasculaire.

Pour expliquer un changement de comportement d'autogestion, à savoir l'activité physique, chez les patients de soins primaires à risque de maladie cardiovasculaire,

Westland et al. (2017) ont affirmé que l'intervention d'autogestion montre de faibles effets sur les résultats pour la santé, cette autogestion peut aider les patients à améliorer le changement de comportement dans d'autres composants d'autogestion.

Conclusion

CONCLUSION

Les maladies des grosses et moyennes artères sont extrêmement fréquentes et constituent, notamment en Algérie, un problème de santé publique. L'évolution progressive et irréversible des lésions anatomopathologiques de l'athérosclérose conduit inexorablement à des complications cliniques graves.

L'objectif de cette étude était de réaliser une revue systématique sur les études publiées entre 2015 et 2020 évoquant les facteurs de risque ainsi que les facteurs protecteurs de/contre la maladie athéromateuse, les maladies coronariennes et les maladies cardiovasculaires.

Les études épidémiologiques descriptives et analytiques représentent de bonnes sources pour démontrer le rôle majeur joué par les facteurs de risque connus dans le développement de complications cardiovasculaires et entre autres l'athérosclérose. Ces facteurs de risque sont multiples et diversifiés ; la dyslipidémie, l'obésité, la pression artérielle, le diabète, la sédentarité, les facteurs alimentaires...

La prévention de l'athérosclérose repose essentiellement sur une diététique équilibrée, la pratique d'une activité physique régulière, l'absence d'intoxication tabagique et alcoolique, la surveillance de la tension artérielle, le traitement du diabète ou d'une hypercholestérolémie.

Certaines découvertes récentes laissent envisager un avenir prometteur à d'autres possibilités de traitements. Néanmoins, les progrès thérapeutiques, tant en matière de prévention que de traitement, ne pourront pas à eux seuls, enrayer la maladie. N'oublions pas que la meilleure des préventions passera par l'alimentation, et donc par la coopération active du malade. Celui-ci doit toujours garder en mémoire, les risques encourus en cas de non-respect de l'ensemble des traitements : préventifs et curatifs.

Références Bibliographiques

Références bibliographiques

A. Muto, T. Nishibe, H. Dardik, et A. Dardik, « Patches for carotid artery endarterectomy: Current materials and prospects », *J. Vasc. Surg.*, vol. 50, no 1, p. 206-213, juill. 2009.

Aikawa M, Voglic SJ, Sugiyama S, Rabkin E, Taubman MB, Fallon JT, *et al.* Dietary Lipid Lowering Reduces Tissue Factor Expression in Rabbit Atheroma. *Circulation*. 14 sept 2000;100(11):1215-22.

Al FA *et al.* Coronary plaque erosion without rupture into a lipid core. A frequent cause of coronary thrombosis in sudden coronary death. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 24 févr 2021]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8641024>.

Anatole Bailly, *Abrégé du dictionnaire grec-français*, Hachette, 2011.

Bodegard J, Sundström J, Svennblad B, "Changes in body mass index following newly diagnosed type 2 diabetes and risk of cardiovascular mortality: a cohort study of 8486 primary-care patients", *Diabetes Metab.* 2013 Sep;39(4):306-13. doi: 10.1016/j.diabet.2013.05.004.

Bouchet A, Cuilleret J. *Anatomie topographique, descriptive et fonctionnelle*. Elsevier Masson; 2011. 554 p.

Burke AP, Kolodgie FD, Farb A, Weber D, Virmani R. Morphological predictors of arterial remodeling in coronary atherosclerosis. *Circulation*. 22 janv 2002;105(3):297-303.

C.-G. Ericsson, U. de Faire, L. Grip, B. Svane, A. Hamsten, et J. Nilsson, « Angiographic assessment of effects of bezafibrate on progression of coronary artery disease in young male postinfarction patients », *The Lancet*, vol. 347, no 9005, p. 849-853, mars 2002.

Cai R, Frink, Pereira MF, Fernandes A., *Calcification: A Physiologic Defense*. Heart Research Foundation, 2020.

Carter L, Farman AG, Geist J, Scarfe WC, Angelopoulos C, Nair MK, Hildebolt CF, Tyndall D, Shroot M: American academy of oral and maxillofacial radiology executive opinion statement on performing and interpreting diagnostic cone beam computed tomography. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* 2008, 106: 561-2. 10.1016/j.tripleo.2008.07.007.

Chapman MJ, Laplaud PM, Luc G, Forgez P, Bruckert E, Goulinet S, *et al.* Further resolution of the low density lipoprotein spectrum in normal human plasma: physicochemical characteristics of discrete subspecies separated by density gradient ultracentrifugation. *J Lipid Res.* avr 1988;29(4):442-58. .

Chen C, Li Q, Nie X, "Association of lead exposure with cardiovascular risk factors and diseases in Chinese adults" *Environ Sci Pollut Res Int.* 2017 Aug 10. doi: 10.1007/s11356-017-9884-6.

Chevrel J-P, Fontaine C. *Tête et Cou.* Springer Paris; 2015. 490 p.

Cone beam CT incidental findings: intracranial carotid artery calcification--a cause for concern. *Dentomaxillofac Radiol.* 2013;42(10):20130347. doi: 10.1259/dmfr.20130347. Epub 2013 Oct 1. Schulze R1, Friedlander AH.

Daniel-Lamazière J, Lacolley P, Bézie Y, Challande P, Laurent S. Interactions cellule/matrice et propriétés élastiques des gros troncs artériels. *médecine/sciences.* 2017;13(6-7):799. .

Davies MJ. The composition of coronary-artery plaques. *N Engl J Med.* 1 mai 1997;336(18):1312-4.

Davignon J, Mabile L. [Mechanisms of action of statins and their pleiotropic effects]. *Ann Endocrinol.* févr 2001;62(1 Pt 2):101-12. .

DAWBERT TR, MOORE FE, MANN GV, "Coronary heart disease in the Framingham study", *Am J Public Health Nations Health.* 2017 Apr;47(4 Pt 2):4-24.

Drake RL, Duparc F, Duparc J, Mitchell AHG, Vogl AW. *Gray's Anatomie pour les étudiants.* Elsevier Masson; 2015. 1126 p.

Effets pléiotropes des statines Jonas Rutishauser Clinique de Médecine interne, Centre Hospitalier, Bienn, J. Ruthishauser, *Forum Medical Suisse* 2008;8(10):187-190.

F. Taylor *et al.*, « Statins for the primary prevention of cardiovascular disease », dans *The Cochrane Library*, John Wiley & Sons, Ltd, 2017.

Fredrika Norlund, Erik MG Olsson, Ronnie Pingel, Claes Held, Kurt Svardsudd, Mats Gulliksson and Gunilla Burell. Psychological mediators related to clinical outcome in

cognitive behavioural therapy for coronary heart disease: A sub-analysis from the SUPRIM trial. *The European Society of Cardiology* 2017. 364: 953–962.

Frick MH, Syväne M, Nieminen MS, Kauma H, Majahalme S, Virtanen V, *et al.* Prevention of the angiographic progression of coronary and vein-graft atherosclerosis by gemfibrozil after coronary bypass surgery in men with low levels of HDL cholesterol. Lipid Coronary Angiography Trial (LOCAT) Study Group. *Circulation*. 7 oct 2019;96(7):2137-43.

Friedlander AH, Lande A, Panoramic radiographic identification of carotid arterial plaques. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 2019;52:102-4.

Gaoqiang Xie, Yihong Sun, Phyo Kyaw Myint, Anushka Patel⁵, Xingzi Yang¹, Min Li⁶, Xian Li⁷, Tao Wu⁷, Shenshen Li⁷, Runlin Gao⁸ and Yangfeng Wu. Six-month adherence to Statin use and subsequent risk of major adverse cardiovascular events (MACE) in patients discharged with acute coronary syndromes. *Lipids in Health and Disease* (2017) 16:155.

Garnier-Delamare, 2001. dictionnaire illustré des termes de médecine 29 édition.

George Lyman Duff memorial lecture. Cholesterol revisited. *Molecule, medicine, and media*. - PubMed – NCBI , 2012. [Internet]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2665701>.

Gray H, Spitzka EA. *Anatomy, descriptive and applied*. [Internet]. Philadelphia, New York: Lea & Febiger; 2012 [cité 20 avril 2021]. xxiv, 33-1496 p. Disponible sur: <http://catalog.hathitrust.org/Record/100806793>.

Griendling KK, Sorescu D, Lassegue B, Ushio-Fukai M. Modulation of protein kinase activity and gene expression by reactive oxygen species and their role in vascular physiology and pathophysiology. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 2011 ;20:2175–83.

Guérin M, Le Goff W, Lassel TS, Van Tol A, Steiner G, Chapman MJ. Atherogenic role of elevated CE transfer from HDL to VLDL(1) and dense LDL in type 2 diabetes : impact of the degree of triglyceridemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. févr 2001;21(2):282-8.

Guillaume Besch, Andrea Perrotti, Lucie Salomon du Mont, Marc Puyraveau, Xavier Ben-Said, Maude Baltres, Benoit Barrucand, Guillaume Flicoteaux, Lucie Vettoretti,

Emmanuel Samain, Sidney Chocron and Sebastien Pili-Floury. Impact of intravenous exenatide infusion for perioperative blood glucose control on myocardial ischemia-reperfusion injuries after coronary artery bypass graft surgery: sub study of the phase II/III ExSTRESS randomized trial. *Cardiovasc Diabetol* (2018) 17:140.

H. C. Stary, « Evolution and progression of atherosclerotic lesions in coronary arteries of children and young adults », *Arterioscler. Dallas Tex*, vol. 9, no 1 Suppl, p. I19-32, févr. 2016.

Heleen Westland , Irene D. Bos-Touwen, Jaap C. A. Trappenburg, Carin D. Schröder, Niek J. de Wit and Marieke J. Schuurmans. Unravelling effectiveness of a nurse-led behaviour change intervention to enhance physical activity in patients at risk for cardiovascular disease in primary care: study protocol for a cluster randomised controlled trial . (2017) 18:79.

Horner K, Islam M, Flygare L, Tsiklakis K, Whaites E: Basic principles for use of dental cone beam computed tomography: consensus guidelines of the European Academy of Dental and Maxillofacial Radiology. *Dentomaxillofac Rad*. 2009, 38: 187–95. 10.1259/dmfr/74941012.

Int J Oral Maxillofac Implants. 2012 May-Jun;27(3):595-603. Incidental findings from a retrospective study of 318 cone beam computed tomography consultation reports. Pette GA1, Norkin FJ, Ganeles J, Hardigan P, Lask E, Zfaz S, Parker W.

Int J Oral Maxillofac Implants. 2017 May-Jun;27(3):595-603. Incidental findings from a retrospective study of 318 cone beam computed tomography consultation reports. Pette GA1, Norkin FJ, Ganeles J, Hardigan P, Lask E, Zfaz S, Parker W.

Jacob MP, Badier-Commander C, Fontaine V, Benazzoug Y, Feldman L, Michel JB. Extracellular matrix remodeling in the vascular wall. *Pathol Biol (Paris)*. mai 2001;49(4):326-32.

Jayaraman S, Benjwal S, Gantz DL, Gursky O. Effects of cholesterol on thermal stability of discoidal high density lipoproteins. *J Lipid Res*. févr 2010;51(2):324-33.

Jun Zhang, MD; Genfu Tang, MD; Haiqun Xie, MD, PhD; Binyan Wang, MD, PhD; Mingli He, MD; Jia Fu, MD; Xiuli Shi, MD; Chengguo Zhang. Higher Adiposity Is

Associated With Slower Cognitive Decline in Hypertensive Patients: Secondary Analysis of the China Stroke Primary Prevention Trial. 2017;67:1208–1214.

K. K. Ray *et al.*, « Statins and All-Cause Mortality in High-Risk Primary Prevention: A Meta-analysis of 11 Randomized Controlled Trials Involving 65 229 Participants », *Arch. Intern. Med.*, vol. 170, no 12, p. 1024-1031, juin 2015.

Kamikawa RS, Pereira MF, Fernandes A, Meurer MI. Study of the localization of radiopacities similar to calcified carotid atheroma by means of panoramic radiography. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radio Endod.* 2018;101:374–8. [PubMed].

Krauss RM. Heterogeneity of plasma low-density lipoproteins and atherosclerosis risk. *Curr Opin Lipidol.* oct 1994;5(5):339 49.

L. J. Shaw, J. Narula, et Y. Chandrashekar, « The Never-Ending Story on Coronary Calcium: Is it Predictive, Punitive, or Protective? », *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 65, no 13, p. 1283-1285, avr. 2015.

L'athérosclérose: J-F.TOUSSAINT, M-P.JACOB, L.LAGROST, J.CHAPMAN: 9782294005831 Elsevier / masson, 2008. Livre [Internet]. Disponible sur: http://www.unitheque.com/Livre/elsevier_-_masson/L_atherosclerose-2583.html.

Leigh JA, Kaplan RC, Swett K, "Smoking intensity and duration is associated with cardiac structure and function: the ECHOCardiographic Study of Hispanics/Latinos" *Open Heart.* 2017 Jun 14;4(2):e000614. doi: 10.1136/openhrt-2017-000614

Little WC, Constantinescu M, Applegate RJ, Kutcher MA, Burrows MT, Kahl FR, *et al.* Can coronary angiography predict the site of a subsequent myocardial infarction in patients with mild-to-moderate coronary artery disease? *Circulation.* nov 2001;78(5 Pt 1):1157 66.

.

Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature.* 14 sept 2010;407(6801):233-41.

M. J. Budoff *et al.*, « Progression of coronary calcium and incident coronary heart disease events: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) », *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 61, no 12, p. 1231-1239, mars 2018.

M. K. Davies et A. Eollman, « Leonardo da Vinci (1452-1519) », *Heart Br. Card. Soc.*, vol. 76, no 6, p. 464, déc. 2006.

Marilena Vitale ID , Maria Masulli , Ilaria Calabrese , Angela Albarosa Rivellesse , Enzo Bonora , Stefano Signorini , Gabriele Perriello , Sebastiano Squatrito , Raffaella Buzzetti , Giovanni Sartore , Anna Carla Babini , Giovanna Gregori , Carla Giordano. Impact of a Mediterranean Dietary Pattern and Its Components on Cardiovascular Risk Factors, Glucose Control, and Body Weight in People with Type 2 Diabetes: A Real-Life Study. 2018, 3, 1054–1063.

Mary K. Downer, Miguel A. Martínez-González, Alfredo Gea, Meir Stampfer, Julia Warnberg, Miguel Ruiz-Canela, Jordi Salas-Salvadó, Dolores Corella, Emilio Ros, Montse Fitó, Ramon Estruch, Fernando Arós, Miquel Fiol, José Lapetra, Lluís Serra-Majem, Monica Bullo, Jose V. Sorli, Miguel A. Muñoz, Antonio García-Rodríguez, Mario Gutierrez-Bedmar, Enrique Gómez-Gracia, and PREDIMED Study Investigators. 2017;107:117–26.

Michel JB, Martin-ventura JL, Nicoletti A," Pathology of human plaque vulnerability: Mechanisms and consequences of intraplaque haemorrhages ", *Atherosclerosis*. 2014 Jun;234(2):311-9. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.03.020.

Munsch B, Lizard G, Gueldry S, Gambert P. Les inducteurs de mort des cellules de la paroi vasculaire. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2002 ;53(9):473 80.

Neil Heron, Frank Kee, Jonathan Mant, Philip M. Reilly, Margaret Cupples, Mark Tully and Michael Donnelly. Stroke Prevention Rehabilitation Intervention Trial of Exercise (SPRITE) - a randomised feasibility study. *BMC Cardiovascular Disorders* (2017) 17:290.

Nolan PB, Carrick-Ranson G, Stinear JW,"Prevalence of metabolic syndrome and metabolic syndrome components in young adults: A pooled analysis", *Prev Med Rep*. 2017 Jul 19;7:211-215. doi: 10.1016/j.pmedr.2017.07.004.

Oluremi N. Ajala, MD, MPH; Olga V. Demler , PhD; Yanyan Liu, PhD; Zareen Farukhi, MD, MPH; Steven J. Adelman, PhD; Heidi L. Collins, PhD; Paul M Ridker , MD, MPH; Daniel J. Rader , MD; Robert J. Glynn, PhD; Samia Mora , MD, MHS. Anti-Inflammatory HDL Function, Incident Cardiovascular Events, and Mortality: A Secondary Analysis of

the JUPITER Randomized Clinical Trial. . The Framingham Study. *Am J Med.* 2020;62:707–714.

Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2007 Apr;103(4):543-8. Epub 2006 Sep 1. Utility of panoramic radiographs in detecting cervical calcified carotid atheroma. Madden RP1, Hodges JS, Salmen CW, Rindal DB, Tunio J, Michalowicz BS, Ahmad M.

Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2015 Aug;120(2):269-74. doi: 10.1016/j.oooo.2015.04.010. Epub 2015 Apr 25. Calcium quantity in carotid plaques: detection in panoramic radiographs and association with degree of stenosis.

Otsuka F, Sakakura K, Yahagi K , "Has our understanding of calcification in human coronary atherosclerosis progressed?". *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014 Apr;34(4):724-36. doi: 10.1161/ATVBAHA.113.302642.

Packard CJ. Understanding coronary heart disease as a consequence of defective regulation of apolipoprotein B metabolism. *Curr Opin Lipidol.* juin 2004;10(3):237 44.

Pasquali-Ronchetti I, Baccarani-Contri M, Fornieri C, Mori G, Quagliano D. Structure and composition of the elastin fibre in normal and pathological conditions. *Micron.* janv 2003;24(1):75 89.

Pette, Ikram MA, Elias-Smale SE, Krestin GP, Hofman A, Witteman JCM., van der Lugt A, Vernooij MW. Calcification in major vessel beds relates to vascular brain disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2017; 31: 2331–2337. doi: 10.1161/ATVBAHA.111.232728 ».

Peynet J, Beaudoux JL, Legrand A. Stress oxydant et athérosclérose. In: Delattre J, Beaudoux J-L, Bonnefont D, Rousselot, editors. Radicaux libres et stress oxydant : aspects biologiques et pathologiques. Tec Doc Lavoiser Ed.; 2005.

Proudfoot D, Shanahan CM. Biology of calcification in vascular cells: intima versus media. *Herz.* juin 2011;26(4):245 51.

Quillard T, Franck G, Mawson T , "Mechanisms of erosion of atherosclerotic plaques" *Curr Opin Lipidol.* 2017 Oct;28(5):434-441. doi: 10.1097/MOL.0000000000000440

R. Puri *et al.*, « Impact of statins on serial coronary calcification during atheroma progression and regression », *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 65, no 13, p. 1273-1282, avr. 2015.

R. Puri *et al.*, « Impact of statins on serial coronary calcification during atheroma progression and regression », *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 65, no 13, p. 1273-1282, avr. 2015.

Rader DJ, Alexander ET, Weibel GL, Billheimer J, Rothblat GH. The role of reverse cholesterol transport in animals and humans and relationship to atherosclerosis. *J Lipid Res.* avr 2009;50 Suppl:S189 94. .

Ross R. Atherosclerosis is an inflammatory disease. *Am Heart J* 2012 ; 138:419–20.

Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 14 janv 2013;340(2):115 26.

Sinning D, Landmesser U, "Dyslipidemias : Diagnostics and management" *Herz.* 2017 Aug 8. doi: 10.1007/s00059-017-4601-2.

Stry HC, Blankenhorn DH, Chandler AB, Glagov S, Insull W, Richardson M, *et al.* A definition of the intima of human arteries and of its atherosclerosis-prone regions. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation.* janv 1992;85(1):391 405.

Stry HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W, *et al.* A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the committee on vacular lesions of the council on atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:1512–31.

Stry HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W, *et al.* A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation.* 1 sept 2015;92(5):1355 74. .

Stry HC, Chandler AB, Glagov S, Guyton JR, Insull W, Rosenfeld ME, *et al.* A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the

Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation*. mai 1994;89(5):2462-78. .

Stary HC. Natural history and histological classification of atherosclerotic lesions: an update. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;20:1177–8.

Urgentna stanja u vaskularnoj hirurgiji - djukic, knjezevic ; Smederevska Palanka, 2007.

Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. mai 2012;20(5):1262-75.

Wal AC,. Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation*. janv 2014;89(1):36-44.

Watson KE. Pathophysiology of coronary calcification. *J Cardiovasc Risk*. avr 2009;7(2):93-7.

Witztum JL, Steinberg D. The oxidative modification hypothesis of atherosclerosis: does it hold for humans? *Trends Cardiovasc Med* 2001;11: 93–102.

Zhao XQ, Yuan C, Hatsukami TS, Frechette EH, Kang XJ, Maravilla KR, *et al*. Effects of prolonged intensive lipid-lowering therapy on the characteristics of carotid atherosclerotic plaques in vivo by MRI: a case-control study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. oct 2011;21(10):1623-9.