

Athérogénèse

Objectifs

- ➡ Définition de l'athérosclérose
- ➡ Principaux acteurs cellulaires et moléculaires de l'athérosclérose
- ➡ Les molécules exprimées à la surface de l'endothélium vasculaire
- ➡ Mécanisme de l'athérogénèse (Différentes étapes)
- ➡ Rôle de l'homocystéine dans l'athérogénèse

Introduction:

L'athérosclérose est une maladie **chronique** de la paroi artérielle , d'évolution lente et à **l'origine d'évènements ischémiques** aigus fréquents tels que : l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral ou l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs.

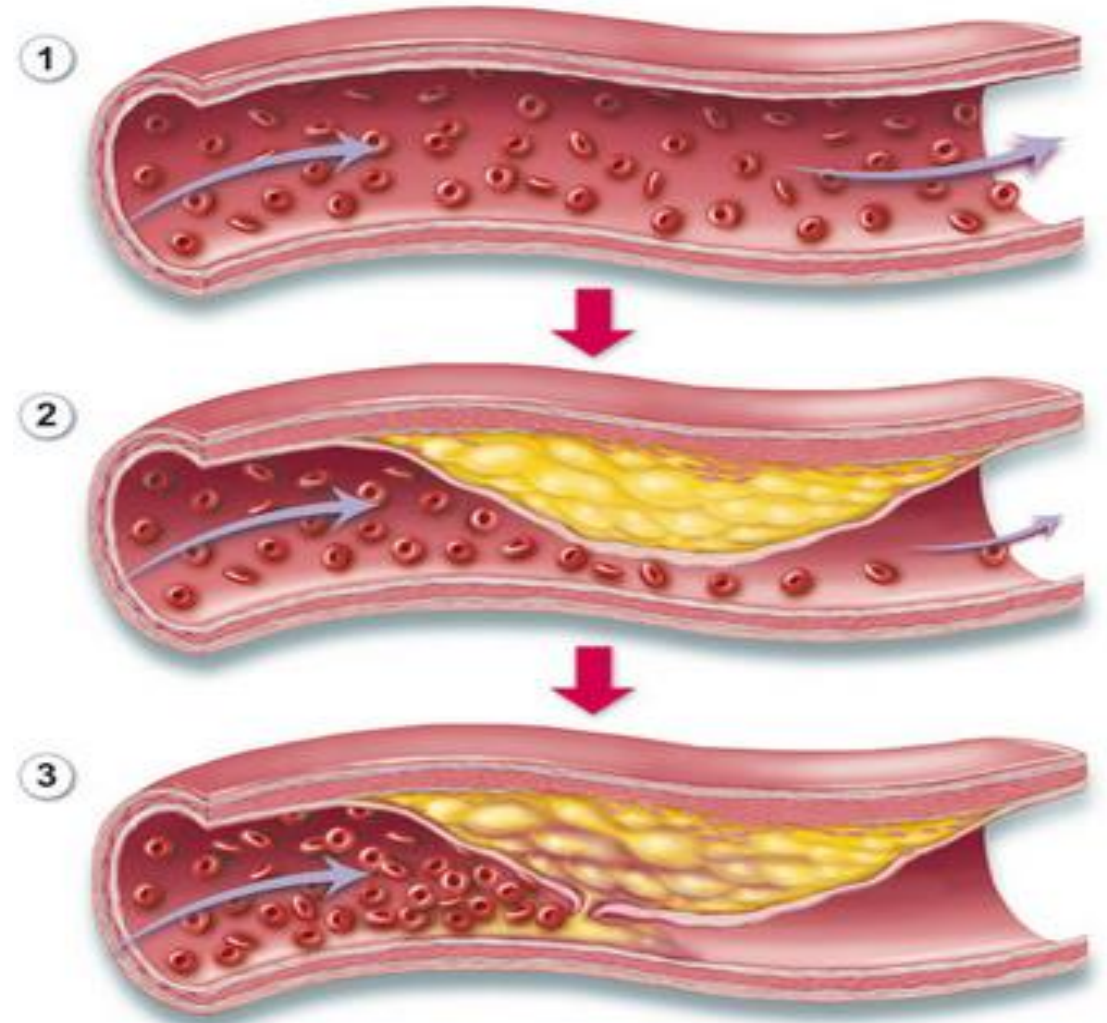
Forte morbi-mortalité mondiale

Définition de l'athérosclérose:

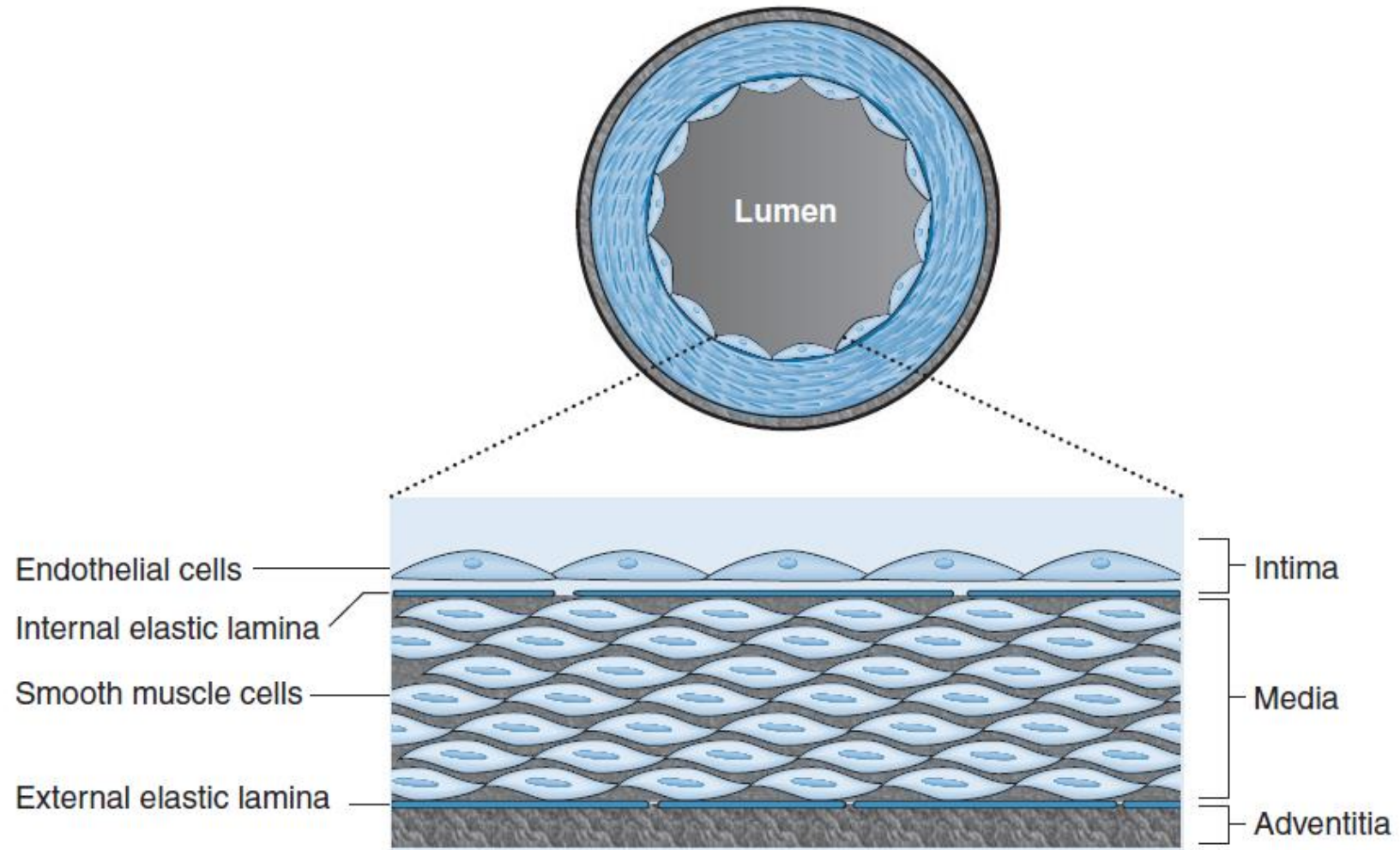
En 1958 l'Organisation Mondiale de la Santé définissait l'**athérosclérose** comme « une association variable de remaniements de l'intima et de la média des artères de gros et moyen calibre. Elle constitue une accumulation focale de lipides, de glucides complexes, de sang et de produits sanguins, de tissus fibreux et de dépôts calcaires. Le tout est accompagné de modifications de la média. »

L'athérogénèse évoque un processus très dynamique impliquant des étapes d'initiation des lésions de la paroi artérielle, de multiples interactions cellulaires et moléculaires plus une composante inflammatoire .

Conséquence: Formation d'épaississements artériels localisés pouvant réduire de façon importante le diamètre des artères avec un risque d'approvisionnement des organes en oxygène





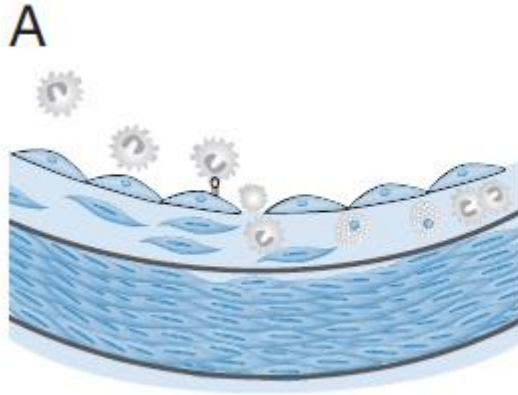


Les principaux acteurs de l'athérosclérose:

Les différents intervenants de l'athérosclérose :

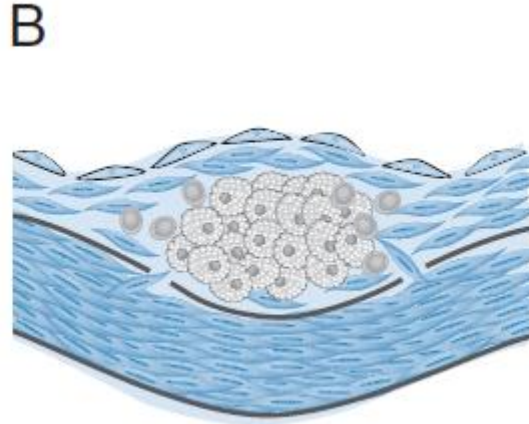
- des éléments cellulaires : macrophages/monocytes, CML, cellules endothéliales, lymphocytes T, plaquettes ;
- des médiateurs (cytokines, facteurs de croissance) ;
- des enzymes (métalloprotéases et inhibiteurs des métalloprotéases) ;
- des lipoprotéines.

Stades de l'athérosclérose:



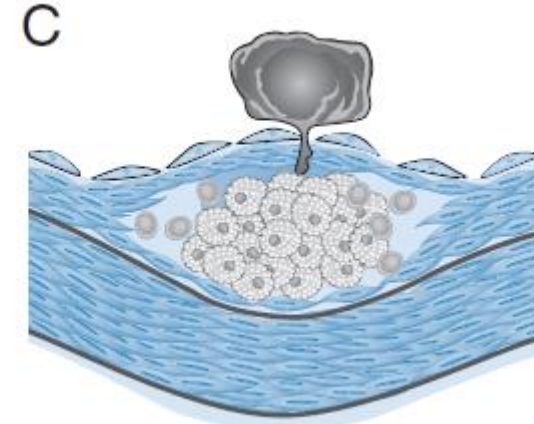
Strie lipidique

1. Dysfonction endothéliale
2. Pénétration et oxydation du LDL
3. Recrutement des leucocytes
4. Formation des cellules spumeuses



Plaque d'athérosclérose

- Migration des CML
- Formation d'une chape fibreuse entourant le core lipidique

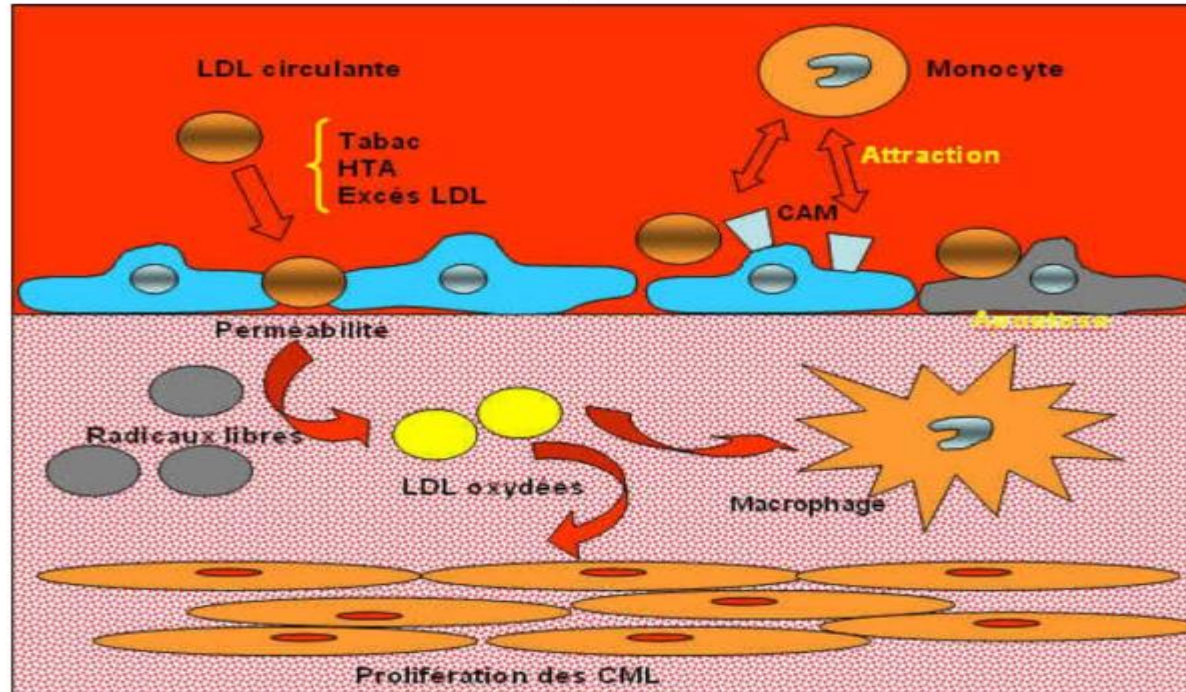


Rupture de la plaque

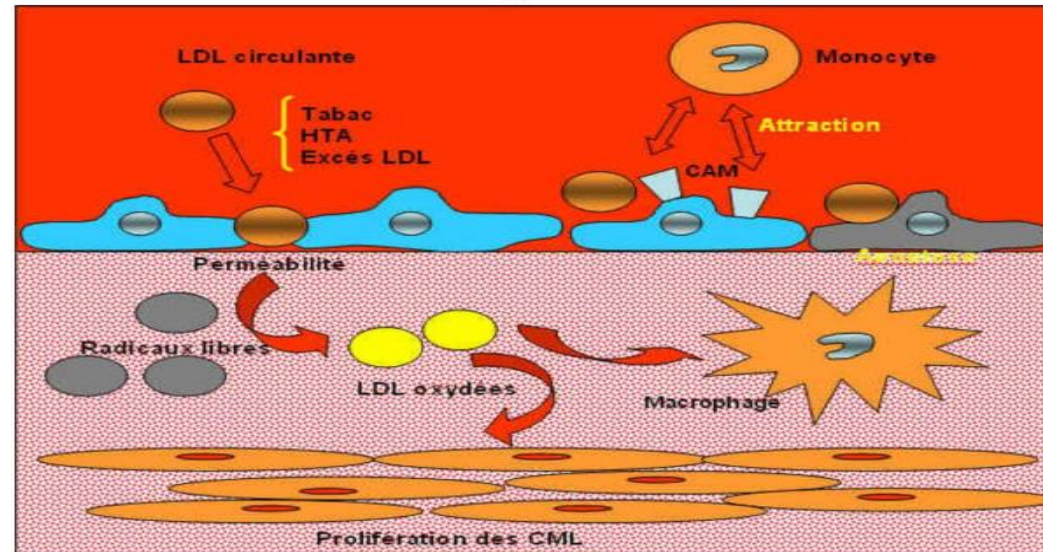
- Stress hémodynamique et dégradation de la matrice extracellulaire →
- Rupture de la chape fibreuse →
- Thrombose

1. Dysfonctionnement endothélial :

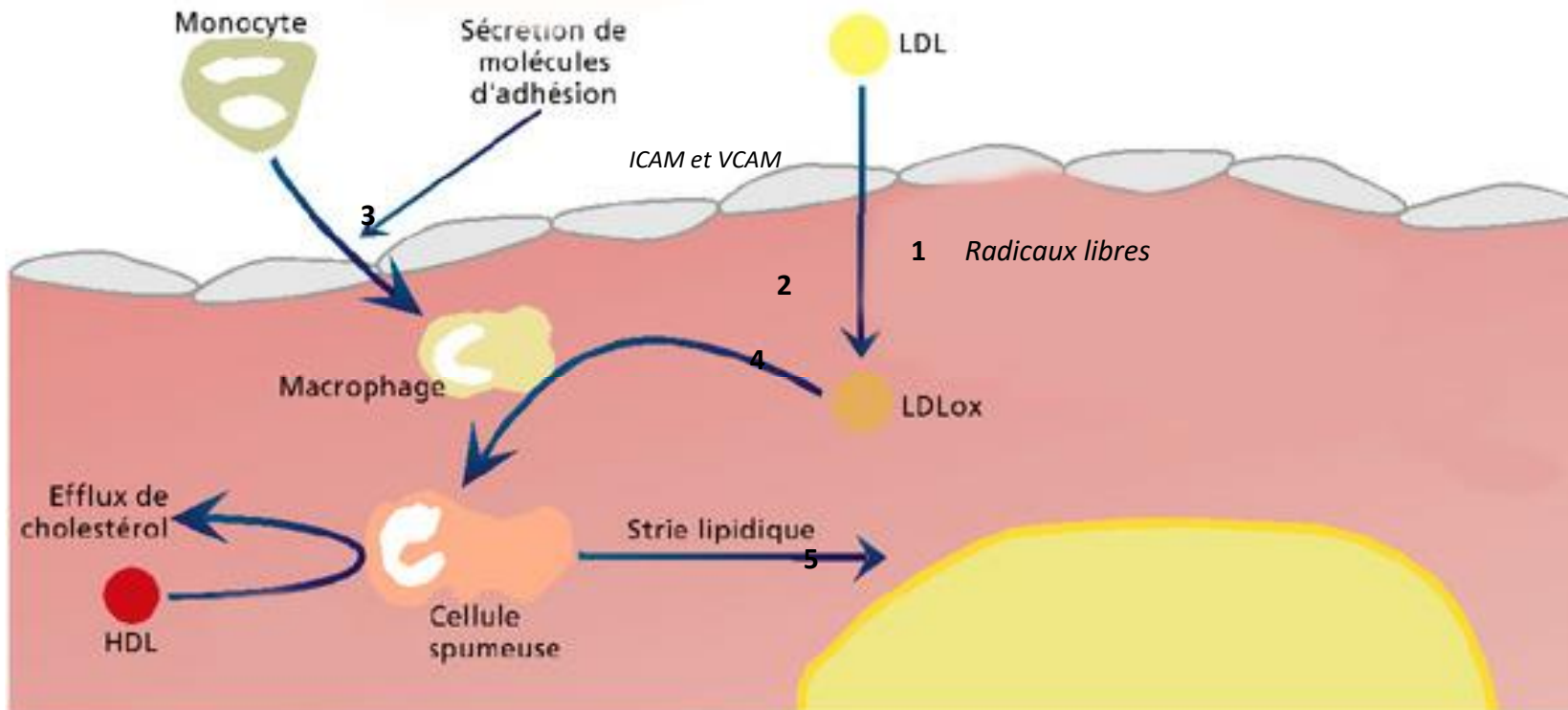
La première étape est : l'infiltration des LDL dans l'intima suivi de leur oxydation: qui déclenche l'activation des cellules endothéliales .



Du fait d'un dysfonctionnement de l'endothélium exprimant à sa surface des molécules d'adhésion (VCAM-1 et ICAM), les monocytes adhèrent à la paroi, la traversent et se transforment, sous l'influence de divers facteurs (MCP-1 : Monocyte Chematactic Protein-1, M-CSF : Monocyte Colony Stimulating Factor) en macrophages.



Les macrophages se transforment en cellules spumeuses en captant les LDL oxydées par l'intermédiaire des récepteurs Scavengers « Eboueurs »



**Stries
Lipidiques**

2. Processus inflammatoire:

Ils induisent également une réaction inflammatoire chronique, par production de nombreuses cytokines pro-inflammatoires, auto-entretenant le dysfonctionnement endothélial et induisant la sécrétion de métalloprotéases délétères (activité de dégradation de la MEC).

Cytokines pro-inflammatoires: TNF, IL-1

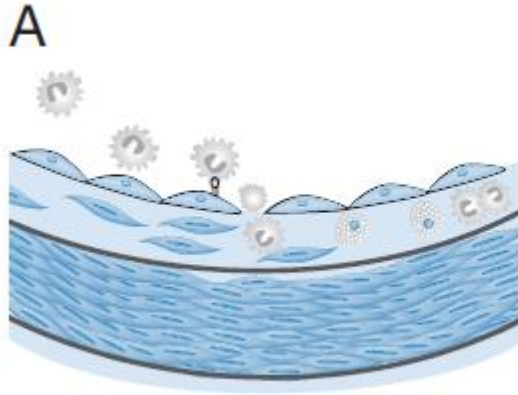
MMPs: Matrix Metalloproteases

Processus d'auto-amplification de la réponse inflammatoire qui entretient la production d'espèces réactives de l'oxygène.

3. Formation de la chape fibreuse:

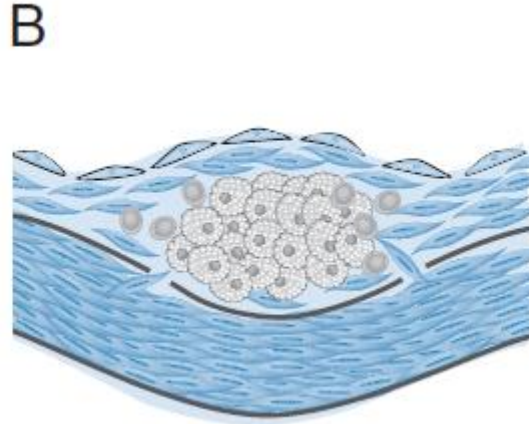
Le contexte pro-inflammatoire induit également la prolifération et la migration des cellules musculaires lisses de la média vers l'intima . Ces dernières subissent une transition du phénotype contractile vers le phénotype sécrétoire à l'origine de la synthèse d'une MEC riche en éléments fibreux (Collagène et élastine).

- Mort des cellules spumeuses : Core nécrotique riche en lipides



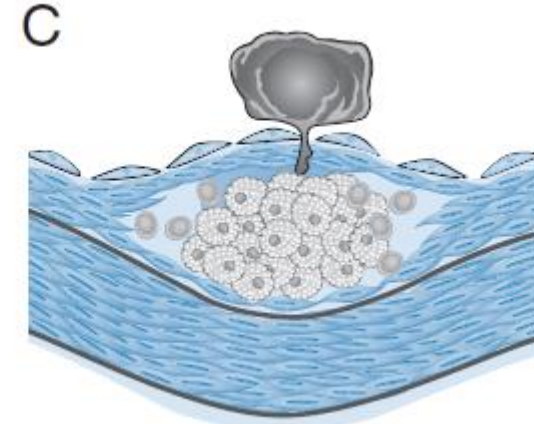
Strie lipidique

1. Dysfonction endothéliale
2. Pénétration et oxydation du LDL
3. Recrutement des leucocytes
4. Formation des cellules spumeuses



Plaque d'athérosclérose

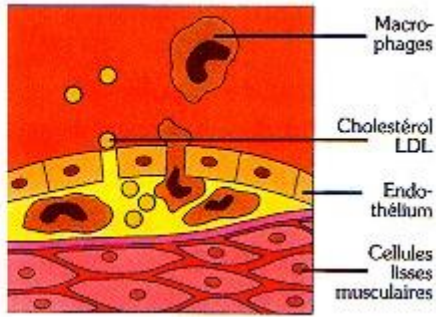
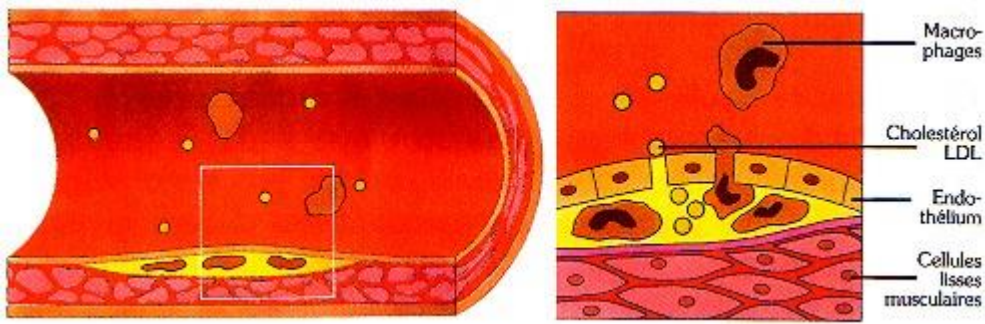
- Migration des CML
- Formation d'une chape fibreuse entourant le core lipidique



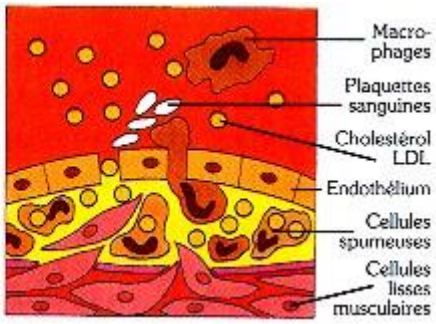
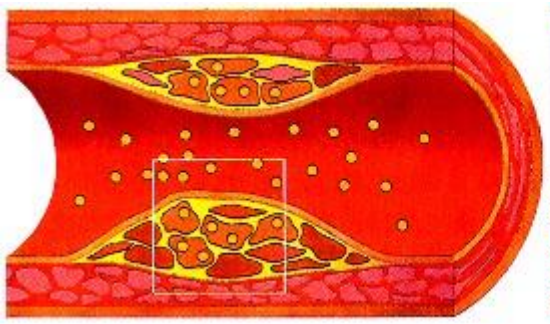
Rupture de la plaque

- Stress hémodynamique et dégradation de la matrice extracellulaire →
- Rupture de la chape fibreuse →
- Thrombose

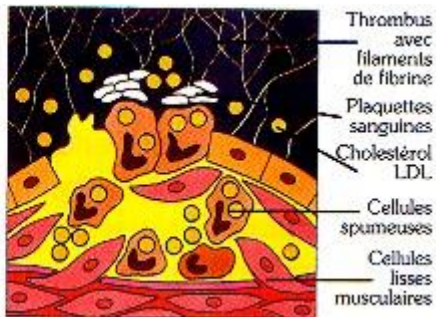
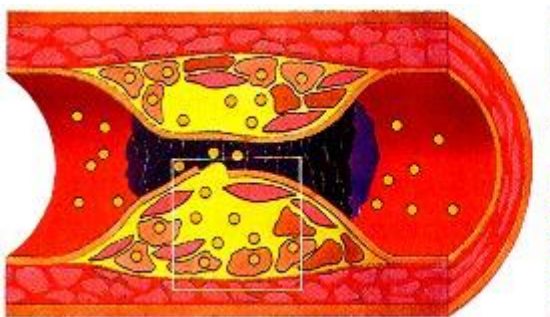
4. Sténose:



Début de l'athérosclérose



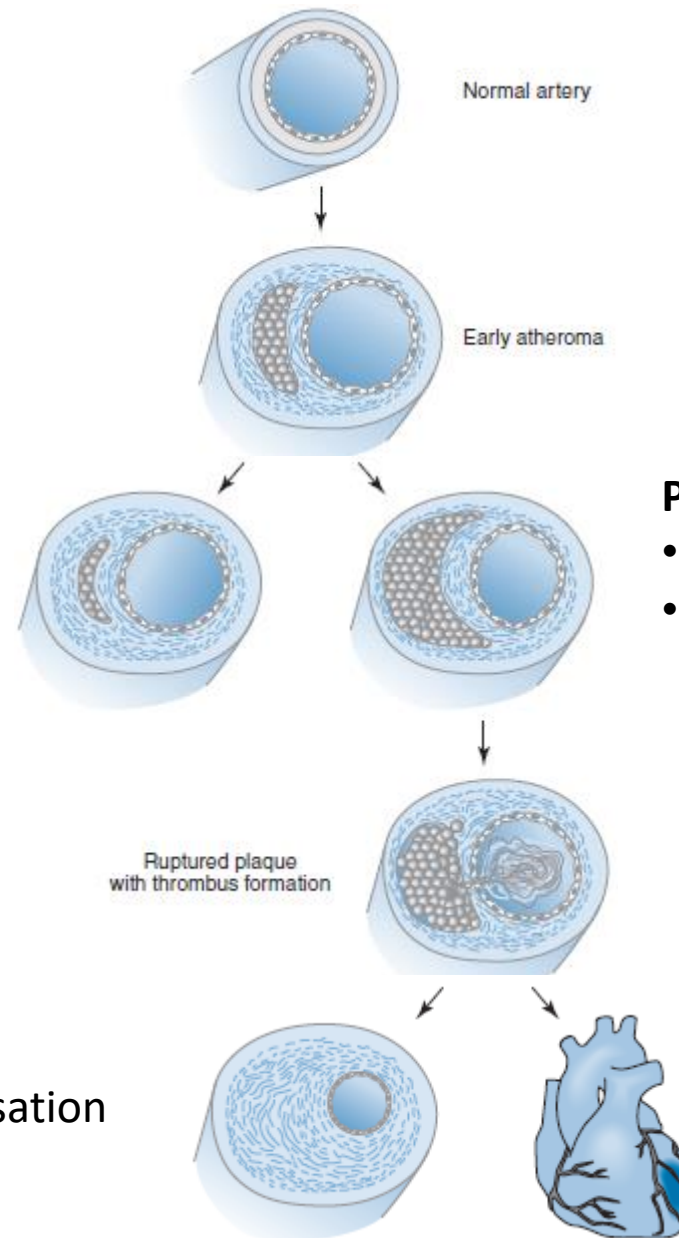
Rétrécissement de l'artère (sténose)



Dislocation de la plaque avec caillot sanguin (thrombus)

La plaque progresse vers la lumière artérielle, convergeant vers un volume occlusif, tout en continuant d'accumuler des lipides et des macrophages.

5. Thrombose:



Plaque stable

- Core lipidique faible
- Chappe fibreuse épaisse

Plaque vulnérable

- Core lipidique large
- Chappe fibreuse fine

cicatrisation

Infarctus



Rôle de l'homocystéine dans l'athérogénèse:

2 Hypothèses:

