Zeitschrift: Bulletin de la Société Fribourgeoise des Sciences Naturelles = Bulletin der Naturforschenden Gesellschaft Freiburg

Herausgeber: Société Fribourgeoise des Sciences Naturelles

Band: 69 (1980)

Heft: 1

Artikel: Progrès récents des recherches sur l'athérosclérose

Autor: Clopath, P.

DOI: https://doi.org/10.5169/seals-308580

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Mehr erfahren

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. En savoir plus

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. Find out more

Download PDF: 02.07.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, https://www.e-periodica.ch

Progrès récents des recherches sur l'athérosclérose. Aspects expérimentaux et cliniques

par P. CLOPATH,
Département de recherche, Division pharmaceutique,
CIBA-GEIGY SA, CH–4002 Bâle, Suisse
et M.A. DICATO,
Centre Hospitalier de Luxembourg, 4, rue Barblé, Luxembourg

Introduction

L'athérosclérose est une maladie des artères se caractérisant par un épaississement de l'intima et de la média, dû au dépôt de substances lipidiques, protéiques et de sels de calcium.

Au cours des dernières années, on a réalisé de grands progrès dans la compréhension de la pathogenèse de l'athérosclérose. Un certain nombre de nouveaux facteurs ont été identifiés, qui paraissent contribuer au développement de la plaque athéromateuse. Nous nous proposons de résumer ici l'état actuel de nos connaissances dans ce domaine. Nous discuterons en outre de la régression des lésions athéroscléreuses, mise en évidence tant chez l'animal que chez l'homme. Nous esquisserons enfin les principes généraux d'une possibilité de traitement.

Les phénomènes suivants, qui jouent un rôle important dans la formation de la plaque athérmateuse, feront l'objet d'un examen un peu plus détaillé :

a) Lésion de la paroi artérielle et prolifération consécutive de ses cellules musculaires lisses.
   Destruction de l'endothélium mettant à nu la surface thrombogène, où les plaquettes viennent se fixer. Des thrombi muraux se forment au site lésionnel, puis s'organisent et s'incorporent à la paroi vasculaire.
b) Incorporation de lipides dans la paroi artérielle, conduisant à une nécrose et une fibrose autour du foyer lipidique, dans lequel des sels de calcium se déposent.

L'hypothèse de la réponse à un traumatisme

Les observations selon lesquelles la lésion athéroscléreuse est précédée d'une lésion des cellules endothéliales se sont multipliées. R. VIRCHOW fut le premier à émettre cette hypothèse sur la pathogenèse de l'athérosclérose; il reconnut qu'une altération de la substance fondamentale de la paroi artérielle favorisait les dépôts de substances mucoïdes dans l'intima (VIRCHOW, 1858). De telles modifications pourraient avoir une origine mécanique, immunitaire ou chimique. Quelle qu'en soit la cause, on pourrait s'attendre à ce que les dépôts au sein de la substance fondamentale de la paroi artérielle différent selon leur localisation et la structure de celle-ci. De plus ces traumatismes pourraient favoriser la prolifération des cellules musculaires lisses et la formation de dépôts lipidiques, entraînant l'apparition de lésions complexes renfermant du tissu conjonctif néoformé. En expérimentation animale, on étudie de manière approfondie les méthodes suivantes qui produisent des lésions comparables aux plaques athéromateuses humaines.

Programme des conférences de la SFSN 1978–79

9 novembre 1978	Dr méd. Gaston Maillard, PD CHUV, chirurgie plastique et réparatrice "Mission humanitaire et chirurgicale auprès des lépreux d'Iran" Assemblée générale
23 novembre 1978	Prof. Rudolf Geigy, prof. de zoologie, Université de Bâle "Réserve d'oiseaux dans l'île de Cousin, archipel des Seychelles"
14 décembre 1978	Dr Konrad Lauber, PD et chargé de cours à l'Université de Berne "Wildorchideen in der Schweiz"
18 janvier 1979	Dr méd. Paul Hahnloser, chef du service de chirurgie de l'Hôpital cantonal de Fribourg, PD à l'Université de Zurich "Die chirurgische Behandlung von akuten und chronischen Durchblutungsstörungen der Arterien"
1 février 1979	Dr rer. nat. Pierre Clopath, Biologische Forschungslaboratorien der CIBA-GEIGY, Bâle "Zur Entstehung der Arteriosklerose (Biochemische und morphologische Korrelationen bei der Atherogenese)"
15 février 1979	Prof. Dr Heinz Meixner, Direktor des Mineralogie-Institutes der Universität Salzburg "Minerale aus Österreich"
22 février 1979	Prof. Dr J.-L. Richard, Institut de Botanique de l'Université de Neuchâtel "Forêt vierge, Forêt naturelle, Forêt artificielle"
19 avril 1979	Prof. Dr med. G. Pilleri, Direktor des Hirnanatomischen Institutes der Psychiatrischen Universitätsklinik Bern "Verhalten und Akustik des blinden Indusdelphins (Platanista indi)"
10 mai 1979	Dr rer. nat. Kurt Aulich, St.-Gall "Aus der Pflanzenwelt von West-Peru"
31 mai 1979	Prof. Dr méd. J.-F. Liard, Institut de Recherche cardio-angéiologique, Université de Fribourg "Hypertension artérielle, apports de la médecine expérimentale"
21 juin 1979	Prof. André Antille, Institut de Mathématiques, Université de Fribourg "Sur le problème du meilleur choix"
23 septembre 1979	Sortie annuelle: excursion aux grottes de Vallorbe

Prof. J.-P. MUSY
Président de la SFSN

1. Lésions d'origine mécanique

Des agents physiques, notamment ceux qui lèsent la paroi artérielle, sont souvent impliqués dans la localisation et le développement des lésions athéroscléreuses (TAYLOR, 1954). En 1963, H.R. BAUMGARTNER décrivit les modifications histologiques provoquées par l'introduction d'une cathéter à ballonnet dans l'aorte abdominale de lapins normocholestérolémiques ou hypercholestérolémiques (BAUMGARTNER und STUDER, 1963). Ce traumastisme entraîne la destruction de l'intima ainsi que la migration et la prolifération des cellules musculaires lisses de la média. Chez les animaux hypercholestérolémiques, des lipides se déposent dans l'intima et dans la portion interne de la média. Cette méthode d'induction de lésions athéroscléreuses a été appliquée par la suite à d'autres espèces animales telles que les primates (STEMERMANN and ROSS, 1972), le porc (NAM et al., 1973) et le rat (TIELL and STEMERMANN, 1976). De par leur ressemblance avec les lésions humaines tardives les altérations produites chez le porc par l'association d'un traumatisme endothélial et l'enrichissement de l'alimentation en cholestérol (DAOUD et al., 1976) sont particulièrement intéressantes. Ces deux procédés ont un effet synergique; les lésions qui en résultent restent circonscrites et disséminées au cours des deux ou trois premier mois; puis deviennent confluentes vers le sixième mois, de sorte que toute la paroi vasculaire se couvre de plaques épaisses et riches en lipides.

2. Lésions d'origine chimique

Des anomalies dans le métabolisme de l'homocystéine sont associées à l'apparition d'une artériosclérose et d'une thrombose vasculaire précoce (McCULLY, 1969; GIBSON et al., 1964). En 1970, K.S. McCULLY rapporta qu'on avait provoqué chez le lapin, en lui injectant de l'homocystéine-thiolactone (McCULLY and RAGSDALE, 1970), des plaques artérioscléreuses fibrotiques similaires à celles qu'on observe dans l'homocystéinurie et dans l'artériosclérose humaine précoce. Tout récemment, L.A. HARKER et coll. ont découvert que les lésions induites chez des primates (babouins) par l'administration parentérale d'homocystéine sont dues à la desquamation des cellules de l'endothèle; ils observèrent simultanément une réduction de la durée de survie des plaquettes (HARKER et al., 1974). Chez tous les babouins présentant une deletehomocystéinémie, il apparut des lésions artérioscléreuses ou pré-athéroscléreuses typiques avec prolifération de cellules musculaires lisses (HARKER et al., 1976).

Depuis les travaux expérimentaux d'ANITSCHKOV, le cholestérol est considéré comme un facteur de risque important de l'athérosclérose (ANITSCHKOV and CHALATOV, 1913). Ce n'est que récemment que R. ROSS and J. GLOMSET ont observé chez des macaques à queue de cochon rendus hypercholestérolémiques un endothélium artériel gravement lésé. Chez des singes bien portants, ayant une concentration plasmatique de cholestérol de 88 mg/100 ml, aucune perte de cellules endothéliales ne fut observée. En revanche, les singes hyperlipidémiques accusaient une perte de cellules endothéliales de 5 % lorsque la concentration plasmatique de cholestérol atteignait 228 mg/100 ml; de plus, la durée de survie des plaquettes était abrégée et leur renouvellement accéléré (ROSS and HARKER, 1976). Ces études présentent un nouvel aspect de la complexité des mécanismes par lesquels une hyperlipidémie engendre une athérosclérose progressive.

3. Lésions d'origine immunitaire

On dispose de nombreuses observations prouvant qu'une inflammation d'origine immunitaire, impliquant la paroi artérielle, peut jouer un rôle important dans le développement de l'artériosclérose humaine (SAPHIR and GORE, 1950). C.R. MINICK et coll. ont effectué un travail de pionniers dans ce domaine en démontrant la possibilité d'induire une athéro-artériosclérose chez le lapin par des complexes antigènes/anticorps (MINICK et al., 1966; MINICK and MURPHY, 1973). Ces auteurs découvrirent des lésions athéroscléreuses prononcées des coronaires chez des lapins ayant reçu des injections répétées de sérum de cheval durant 12 semaines (MINICK, 1976). Depuis, plusieurs autres investigateurs ont confirmé ces observations (HOWARD et al., 1971; FÜST et al., 1977). Particulièrement intéressante est la publication de R.J. FRIEDMAN, qui compara l'effet d'injections hebdomadaires de sérum human lymphocytotoxique-positif dans la carotide gauche de lapins et, à titre de référence, de sérum autologue dans la carotide droite. Ces essais montrèrent qu'un traumatisme répété de l'intima aboutissait à des lésions thrombo-athéroscléreuses avec dépôts lipidiques (FRIEDMAN et al., 1976a). Des résultats similaires furent rapportés par E. GAYNOR et coll., qui constatèrent que l'administration parentérale d'endotoxine provoquait la migration de cellules endothéliales dans la circulation, une leucopénie et une thrombopénie (GAYNOR et al., 1970).

Prolifération cellulaire

Il est incontestablement prouvé que la cellule musculaire lisse du vaisseau constitue l'agent proliférateur dans l'athérogenèse (HAUST, 1971). Ce sont les cellules qui s'accumulent dans les lésions athéroscléreuses; elles forment et synthétisent la substance fondamentale extracellulaire du tissu conjonctif et, en présence d'une lipoprotéinémie élevée, elles accumulent des lipides intracellulaires.

Ces dernières années, et surtout depuis la constatation que la cellule musculaire lisse assume un rôle important dans la formation de la plaque athéromateuse, on a effectué de nombreux essais in vitro afin de déterminer pourquoi ces cellules prolifèrent et migrent de la couche intermédiaire à la couche interne de la paroi artérielle.

En 1971, R. ROSS publia les observations qu'il avait faites sur la croissance des cultures de cellules musculaires lisses provenant de la média et de l'intima de l'aorte du cobaye. Cet auteur remarqua que les cellules musculaires lisses conservaient leur état différencié durant toute la période de culture (ROSS, 1971). Il décrivit aussi la réaction du muscle lisse artériel à diverses fractions sériques. Les cellules musculaires lisses prolifèrent en présence de lipoprotéines et de protéines sériques de densité supérieur à 1,25 g/ml (ROSS and GLOMSET, 1973). R. ROSS en a concu qu'un facteur non lipoprotéinique de dépendance plaquettaire stimule la prolifération des cellules de la musculature lisse de l'artère (ROSS et al., 1974). Depuis la publication de ces résultats, de nombreux investigateurs ont étudié l'influence d'un sérum hyperlipidémique sur la prolifération cellulaire. K. FISCHER-DZOGA a récemment signalé en outre qu'un sérum hyperlipidémique stimule les cellules d'explants de la média prélevés sur l'aorte thoracique de singes rhésus (FISCHER–DZOGA and WISSLER, 1976). Elle a constaté qu'un sérum hyperlipidémique induit une phase de prolifération dans les cultures, mesurée par l'incorporation de ^{3}H-thymidine, et augmente la surface des cul-

tures. Les lipoprotéines de faible densité (LDL) ont l'effet stimulant le plus intense, tandis que celles de forte densité (HDL) n'en ont aucun. Chose très importante, l'auteur constata en outre que les lipoprotéines de faible densité (LDL) du sérum hyperlipémique exercent sur les cellules musculaires lisses de la paroi artérielle une action stimulante qui ne dépend ni de la teneur en lipides ni de celle en cholestérol du sérum. Cependant, la nature du facteur mitogène dans ces fractions sériques est encore inconnue.

Le rôle des lipides dans le développement des plaques athéromateuses

Des études épidémiologiques et des recherches en laboratoire ont mis en évidence divers facteurs ou augmentent le risque d'apparition d'athérosclérose coronaire et autres manifestations artérioscléreuses. Une élévation des lipides sériques est clairement impliquée dans l'étiologie de cette maladie (National Heart and Lung Institute Task Force on Arteriosclerosis, 1971). De plus, l'analyse chimique de la plaque athéromateuse a révélé que les lipides, notamment les esters du cholestérol qui constituent la majeure partie des lipides de l'athérome, proviennent les lipoprotéines de faible densité (LDL) transportées par le courant sanguin (SMITH, 1975). Cela indique que les lipides ne circulent pas comme tels dans le plasma, mais qu'ils sont liés et transportés par les protéines du sang.

Les lipoprotéines plasmatiques se divisent en deux groupes: les lipoprotéines contenant l'apoprotéine B (apo-B) et les lipoprotéines contenant l'apoprotéine A (apo-A). Apo-B est la sous-unité structurale des lipoprotéines de faible densité (LDL), des lipoprotéines de très faible densité (VLDL) et des lipoprotéines des chylomicrons. Apo-A est le constituant de base des protéines de haute densité (HDL). On décrit encore un groupe intermédiaire nommé apoprotéine C (apo-C).

Les chylomicrons sont des particules apparaissant chez les sujets bien portants après l'ingestion d'aliments riches en lipides. Ce sont des complexes macromoléculaires géants, présentant un diamètre supérieur à 800 Å et une teneur élevée en triglycérides. A l'électrophorèse sur agarose, elles ne migrent pas (EDER and ROHEIM, 1976).

Les VLDL sont des particules un peu plus petites, d'un diamètre de 250–800 Å. La majeure partie des triglycérides sériques est transportée par cette fraction. A l'électrophorèse sur agarose, elles présentent une mobilité prébêta.

Les LDL ont un diamètre de 175–250 Å. Leurs lipides consistent en grande partie en cholestérol et en phospholipides. A l'électrophorèse sur agarose, elles ont une mobilité bêta (EDER and ROHEIM, 1976).

Les HDL sont des particules beaucoup plus petites (75–100 Å), contenant environ 50 % de protéines, 25 % de phospholipides, 15 % de cholestérol et 6 % de triglycérides (en fonction du poids). A l'électrophorèse sur agarose, elles ont une mobilité alpha (EDER and ROHEIM, 1976).

Les recherches récentes ont porté principalement sur les LDL, connues pour transporter la majeure partie du cholestérol sérique. Cette fraction lipoprotidique joue donc aussi un rôle important à la fois dans la formation des lésions athéroscléreuses et dans la régulation du métabolisme du cholestérol.

L'un des principaux facteurs assurant le maintien d'un faible taux plasmatique de cholestérol est la concentration des HDL en cholestérol. On pense que cette particule importante est impliquée dans le transport du cholestérol vers le foie, où il est métabolisé et catabolisé

(EISENBERG, 1976). Il se pourrait que les HDL soient l'un des principaux facteurs qui exercent chez la femme une action protectrice antiathérosclérotique. Les femmes, en effet, présentent des concentrations plus élevées d'HDL que les hommes.

Dans l'élaboration d'un hypolipémiant, il faut en premier lieu veiller à ce que le produit diminue la concentration plasmatique des LDL sans modifier, ni même accroître, celle des HDL, afin d'obtenir un rapport élevé HDL/LDL (MILLER and MILLER, 1975). Celui-ci apparaît être l'un des éléments le plus important pour conférer au médicament un effet protecteur (MILLER and MILLER, 1975). Par exemple, le rapport normal HDL/LDL est d'environ 7,5 chez l'homme bien portant, comparativement à 11,2 chez la femme jeune. On s'est fondé sur cette observation pour traiter des sujets atteints d'hypercholestérolémie familiale, en réduisant la concentration des LDL en recourant à un système extracorporel: les LDL furent extraites du sang par interaction avec des grains d'agarose liés à de l'héparine en présence de sels de calcium (LUPIEN and MOORJANI, 1976).

Thrombose et athérogenèse

Nous avons relevé au chapitre précédent l'importance que revêtent les agressions répétées dans l'athérogenèse. Il existe un rapport étroit entre thrombose et lésion endothéliale, et la thrombose accompagnant un traumatisme doit donc également retenir l'attention, au vu du risque d'embolies et de rétrécissement ultérieur de la lumière vasculaire. R. VIRCHOW avait déjà montré que la formation d'un thrombus était due en premier lieu: à une lésion endothéliale – du flux sanguin – et des constituants du sang (triade de Virchow). Après lésion de la paroi artérielle, il se forme des agrégats plaquettaires parce que la desquamation de l'endothélium met à nu les tissus sous-jacents (collagène et membrane basale), qui constituent le foyer où peuvent s'accumuler la masse des plaquettes (HORVIG, 1963). Ces agrégats plaquettaires peuvent être à l'origine de la formation de thrombi susceptibles de devenir muraux. A la suite d'une réaction tissulaire, les thrombi muraux peuvent se recouvrir d'endothélium, s'organiser et s'enrichir de tissu fibreux, ce qui provoque un rétrécissement de la lumière vasculaire et enfin une altération, voire une dysfonction tissulaire (MUSTARD, 1970; MOORE, 1975).

Chez des animaux comme le lapin, la formation d'une plaque athéromateuse induite par une lésion de la paroi artérielle et des agrégats plaquettaires peut être nettement inhibée ou prévenue grâce à un traitement simultané par un sérum antiplaquettaire entraînant une thrombopénie. Cela indique que la formation des lésions est conditionnée par une substance que libèrent les plaquettes au cours du processus d'adhésion et d'agrégation au niveau de la surface altérée. En outre, des études récentes de E.R. BURNS ont révélé qu'une artériosclérose expérimentale pouvait être presque supprimée au moyen d'un traitement par le dipyridamole, médicament inhibant la fonction plaquettaire (BURNS et al., 1976).

Des essais in vitro mesurant l'adhésion des plaquettes sur diverses surfaces naturelles et artificielles ont montré que le dipyridamole inhibait notamment l'adhésion initiale au sous-endothélium et que la sulfinpyrazone ou l'Aspirine prévenait l'agrégation qui s'ensuit (BAUMGARTNER et al., 1976). La figure 1, tirée du travail de R. ROSS et J. GLOMSET (ROSS and GLOMSET, 1976) résume sous une forme schématique la formation d'une plaque athéromateuse et illustre l'hypothèse de travail de ces auteurs. La figure 3 montre la

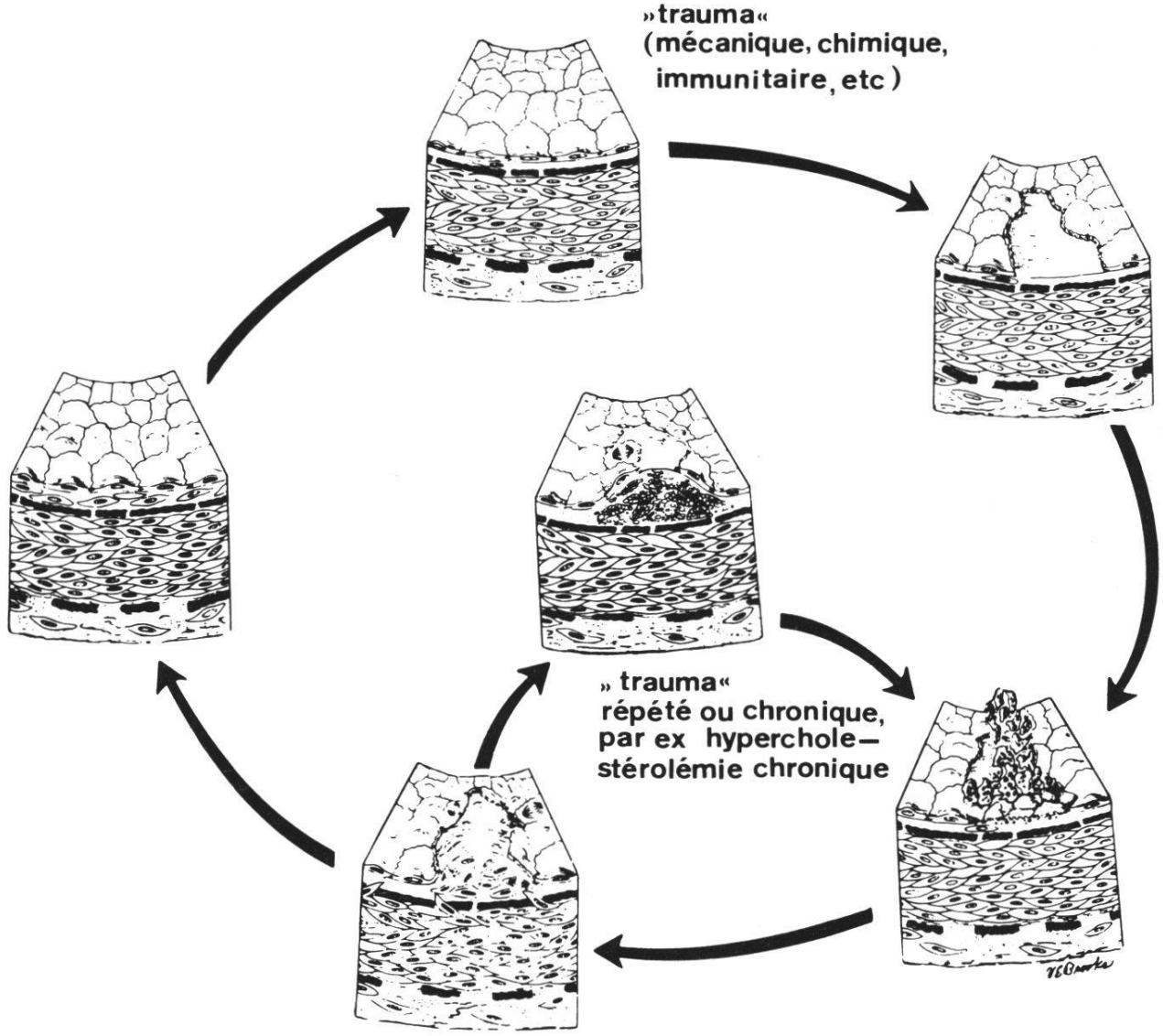

Fig. 1: Dans l'hypothèse de réponse à un trauma, deux cycles différents d'événements sont possibles:

Le grand cycle représente ce qui peut se produire chez quiconque à différents moments. Une lésion endothéliale entraîne une desquamation, l'adhésion des plaquettes, leur agrégation et leur réaction de libération, suivies d'une prolifération de la musculature lisse et de la formation de tissu conjonctif. Si le trauma est unique, la lésion se ferme et régresse, ne laissant derrière elle qu'un léger épaississement de l'intima. Le petit cycle intérieur illustre les conséquences éventuelles d'un traumatisme répété ou chronique de l'endothélium qui peut comporter un dépôt de lipides et, après une séquence de prolifération – régression – prolifération – régression – prolifération de la musculature lisse entraîner la formation de lésions compliquées renfermant du tissu conjonctif néoformé et des lipides, et qui sont susceptibles de se calcifier. Cette séquence d'événements peut donc aboutir à une lésion compliquée, qui entraînera des séquelles cliniques telles que thrombose et infarctus.

Reproduite avec l'autorisation des auteurs et celle du N. Engl. J. Med. de l'article: ROSS, R., and GLOMSET, J.: The pathogenesis of atherosclerosis. N. Engl. J. Med. *295,* 420–425 (1976).

réponse de la paroi d'une artère iliaque gauche à une lésion d'origine mécanique suscitée par un cathéter à ballonnet chez des lapins ayant reçu une nourriture athérogène pendant les cinq semaines consécutives au traumatisme. La figure 2 montre l'artère iliaque droite, non lésée.

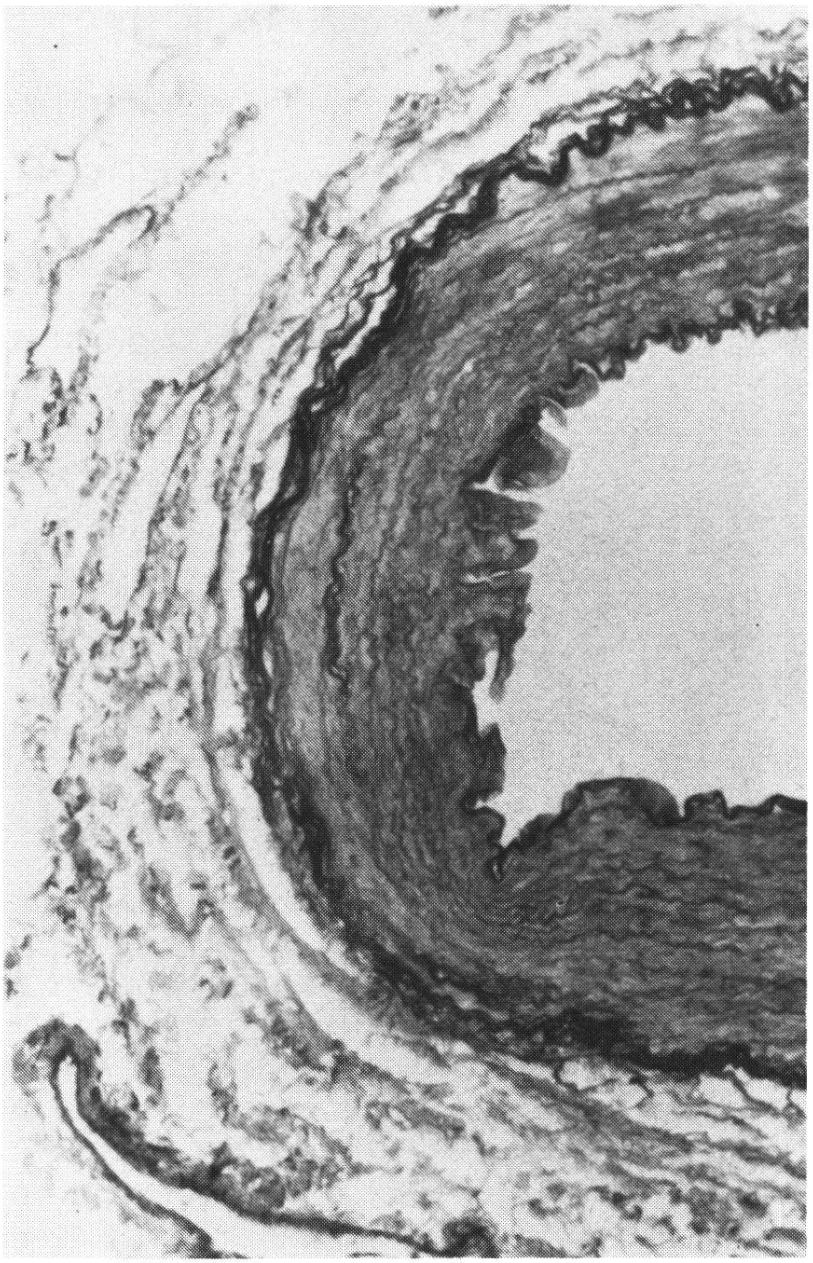

Fig. 2: Microphotographie d'une coupe transverse de l'artère iliaque droite d'un lapin. Non ballonnisée. Aldéhyde-fuchsine. Grossissement 100 x.

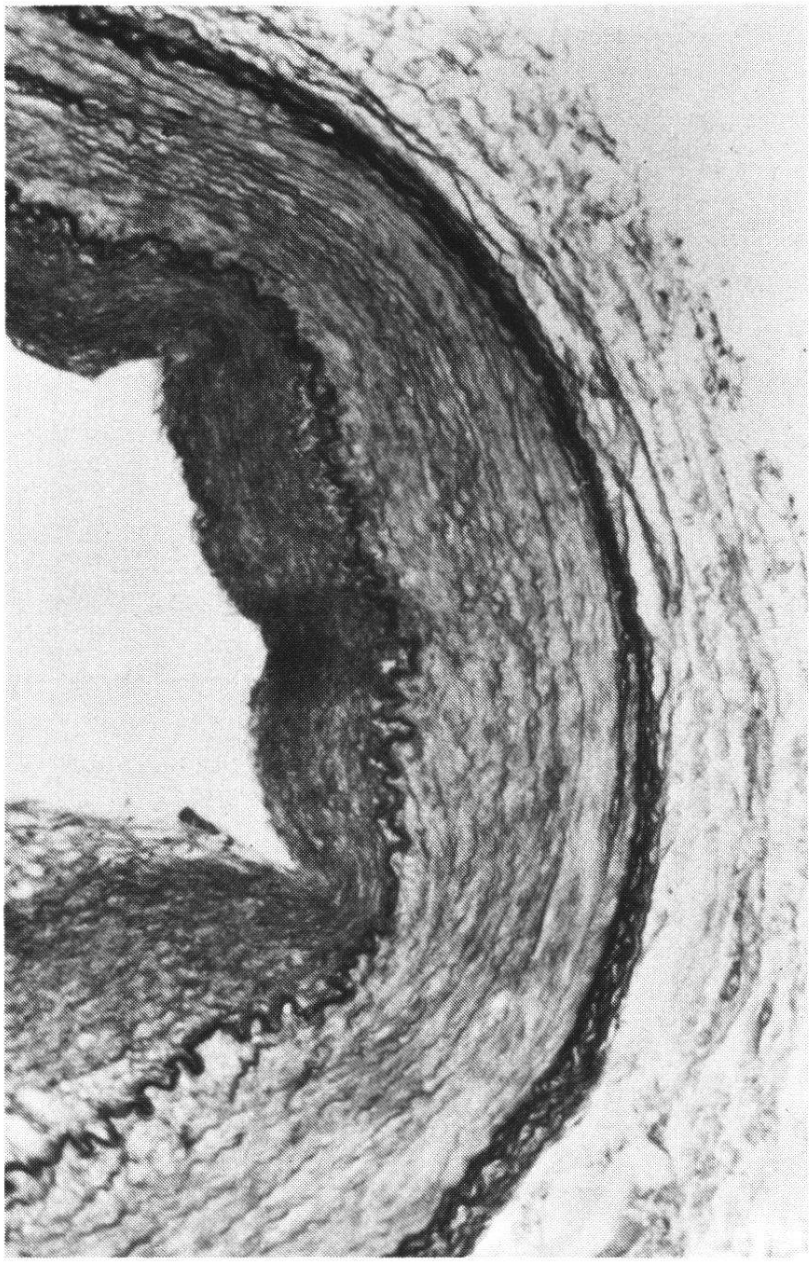

Fig. 3 : Microphotographie d'une coupe transverse de l'artère iliaque gauche du même lapin. Cinq semaines après ballonnisation.
Aldéhyde-fuchsine. Grossissement 100 x.

Régression de l'athérosclérose

1. Essais sur l'animal

Au cours des dernières années, de nombreux travaux expérimentaux ont porté sur l'exploration de mesures induisant une régression de l'athérosclérose. Des essais sur des primates ont fourni la preuve qu'il est possible de prévenir les lésions artérielles et que celles-ci sont largement réversibles. Les études prospectives conduites par ARMSTRONG et coll. sont les plus convaincantes (ARMSTRONG et al., 1970; ARMSTRONG and MEGAN, 1976;

ARMSTRONG, 1976). Ces auteurs signalèrent qu'un régime athérogène maintenu durant 17 mois suscitait chez des singes Rhésus une athérosclérose coronarienne importante, et que chez les animaux traités ensuite, pendant 40 mois par un régime dépourvu de cholestérol, on ne retrouvait plus que des lésions fibreuses beaucoup plus petites. L'aire moyenne de la lumière vasculaire était plus grande de 80 % chez les singes dont l'athérosclérose avait régressé que chez ceux qui avaient été sacrifiés après les 17 mois de régime athérogène.

Le dernier rapport d'A.S. DAOUD fournit également une preuve évidente de la régression des lésions athéroscléreuses au niveau de l'aorte du porc après un changement de régime (DAOUD et al., 1976). Les plaques athéroscléreuses avaient été induites par l'association d'un trauma mécanique et d'une nourriture riche en cholestérol et en lipides administrée pendant 4 mois. Un groupe d'animaux reçut par la suite un régime normal équilibré, pendant 14 mois et l'on constata à l'autopsie que les plaques athéroscléreuses étaient significativement plus petites. On n'enregistra pratiquement aucun athérome, aucun thrombus et aucun hématome dans les aortes de porcs qui avaient reçu le régime équilibré (DAOUD et al., 1976; FRITZ et al., 1976).

Par ailleurs, D. VESSELINOVITCH et coll. signalent qu'ils sont parvenus à produire une régression de lésions chez des lapins grâce à un régime pauvre en lipides et à une hyperoxie, seuls ou en association avec l'administration de cholestyramine ou d'oestrogène. Les athéromes avaient été provoqués par l'incorporation de cholestérol à la nourriture durant 14 semaines, suivie d'une période de régression de 10 semaines. Ces auteurs constatèrent qu'à lui seul le régime pauvre en lipides associé à l'hyperoxie n'entraîne généralement pas de régression ou qu'une faible diminution des lésions. Par contre, la régression atteint un degré significatif chez les lapins auxquels on administra en sus de la cholestyramine ou un oestrogène (VESSELINOVITCH et al., 1976).

2. *Essais chez l'homme*

On dispose d'indications toujours plus nombreuses que l'athérosclérose peut également être réversible chez l'homme. En 1924, ASHOFF signale que l'incidence de la maladie coronarienne avait diminué après la Première Guerre mondiale en raison des restrictions alimentaires (ASHOFF, 1924). En 1947, WILENS établit un rapport entre une perte de poids spectaculaire et une diminution de la gravité de l'athérosclérose (WILENS, 1947). Des études effectuées récemment par ZELIS et coll. on montré une nette amélioration de la circulation périphérique chez des sujets hyperlipidémiques traités par le clofibrate et soumis à un régime (ZELIS et al., 1970). Tout récemment, BUCHWALD montra que des patients hyperlipoprotéinémiques, dont l'athérosclérose était confirmée par angiographie, accusaient une régression des lésions après court-circuitage de l'iléon (BUCHWALD et al., 1974). Enfin, BLANKENHORN décrit une régression de l'athérosclérose, vérifiée par artériographie, chez des sujets soumis à un régime hypocholestérolémiant, à un traitement médicamenteux et à des exercices de culture physique. Il examina les artères fémorales de malades ayant survécu à un infarctus du myocarde en recourant à une technique angiographique très précise. Après quelques mois de régime amaigrissant, de surveillance diététique stricte et d'exercices physiques, il observa une régression des lésions dans un tiers des cas (BLANKENHORN, 1975).

Aspects cliniques

Traitement et prophylaxie

Il y a divers moyens de traiter et d'essayer de prévenir l'athérosclérose. Une mesure prophylactique judicieuse consisterait à écarter les facteurs responsables ou du moins à agir sur ceux qui favorisent la formation de plaques complexes.

La figure 4 résume les étapes de la formation des plaques et les possibilités d'intervention dans l'évolution des lésions athéroscléreuses au cours des diverses phases du processus.

On s'accorde à reconnaître que la prescription d'un régime alimentaire très strict donne les résultats les plus remarquables. De plus, les effets de divers médicaments ont été ou seront encore examinés. On a constaté que les composés qui ont un effet hypolipémiant ou qui régularisent le métabolisme des lipoprotéines de même que les médicaments antithrombogènes peuvent interférer avec le développement de l'athérosclérose.

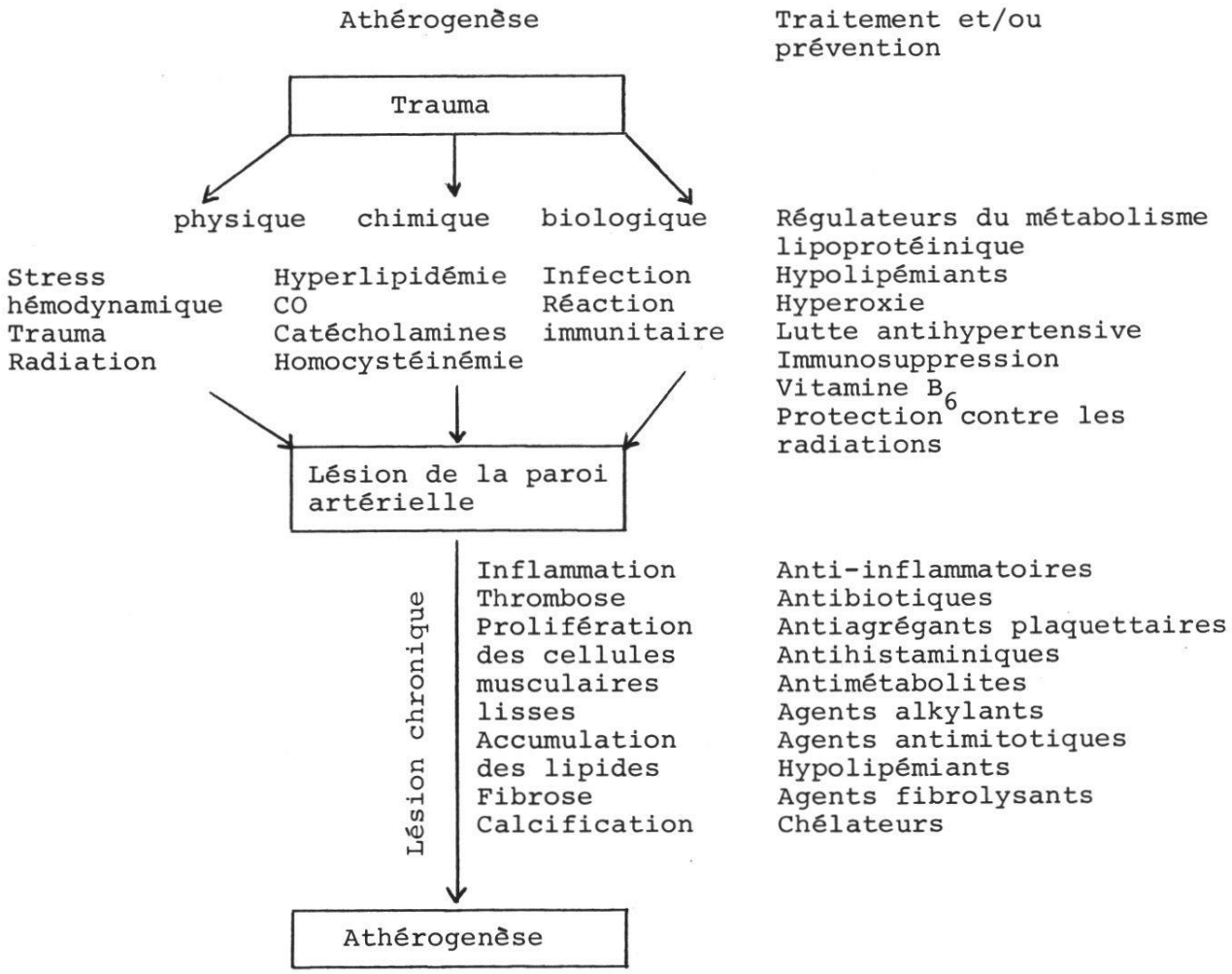

Fig. 4 : Athérogenèse et traitement de l'athérosclérose.
Reproduite avec l'autorisation des auteurs et celle de Plenum Press N.Y. de "Atherosclerosis drug discovery". Adv. Exp. Med. Biol. *67* (1976).

1. Hypolipémiants

1.1. Colestyramine

La colestyramine est une résine que l'on utilisa d'abord dans le traitement du prurit de la cirrhose biliaire primitive parce qu'elle peut abaisser l'hyperconcentration sanguine de sels biliaires, due à la cholostase.

La colestyramine et une résine similaire, le colestipol, administrés par voie buccale, ne sont pas absorbés et se lient aux acides biliaires dans le tractus gastro-intestinal.

La diminution de ces acides incite le foie à accroître la conversion du cholestérol en acides biliaires et, de ce fait, abaisse la concentration plasmatique de cholestérol en modifiant les taux plasmatiques de LDL (FREDRICKSON and LEVY, 1972).

L'effet de ces résines sur la triglycéridémie est négligeable. Chez des primates, on obtint une régression substantielle de l'athérosclérose en ajoutant de la colestyramine à un régime athérogène (WISSLER, VESSELINOVITCH, BORENSZTAN et al., 1975).

1.2. Clofibrate

Le clofibrate réduit la plupart du temps les concentrations plasmatiques des triglycérides en abaissant les VLDL. Il se peut qu'il n'influe que faiblement sur le cholestérol plasmatique. La synthèse des VLDL dans le foie n'est pas modifiée par le médicament, tandis que l'extraction des lipides hors de la circulation semble d'ordinaire accrue. Toutefois, le mode d'action du clofibrate chez l'homme n'est pas encore élucidé avec précision.

Une étude comparative a montré une réduction significative des concentrations de triglycérides chez des sujets traités par le clofibrate tandis qu'aucun changement ne fut observé chez les sujets sous placebo; toutefois, la progression de l'athérosclérose fut similaire dans les deux groupes (COHN, SAKAI and LANGSTON, 1975).

D'autre part, une athérosclérose précoce, confirmée par angiographie, régressa chez un groupe de malades présentant une hyperlipoprotéinémie du type II ou IV, à qui l'on avait prescrit un régime et du clofibrate (BRANDT, BLANKENHORN, CRAWFORD et al., 1977).

1.3. Acide nicotinique

L'acide nicotinique abaisse les taux plasmatiques du cholestérol et des triglycérides. Son mécanisme d'action est obscur; il pourrait comprendre une inhibition de la synthèse de l'AMP cyclique. La synthèse de VLDL et des LDL semble diminuée (LANGER, STROBER and LEVY, 1972). L'acide nicotinique est le médicament de choix dans l'hypercholestérolémie grave et il s'utilise souvent conjointement avec un autre hypolipémiant.

1.4. D-thyroxine

Les hormones thyroïdiennes abaissent considérablement la cholestérolémie en augmentant l'excrétion du cholestérol dans les fèces et sa conversion en acides biliaires, et cela dans une proportion qui contrebalance largement l'excès de production de cholestérol.

L'hyperthyroïdie est typiquement associée à une hypocholestérolémie, les hormones thyroïdiennes diminuant en effet la concentration des lipoprotéines (surtout LDL). Cepen-

dant, du fait de la sensibilisation qu'exercent les hormones thyroïdiennes sur l'action des catécholamines sur le muscle cardiaque et, au vu de l'augmentation de la mortalité chez les coronariens traités par ces hormones, on ne peut les utiliser qu'avec une très grande prudence chez les jeunes sujets exempts de maladie coronarienne.

1.5. Néomycine

La néomycine est un antibiotique utilisé pour stériliser l'intestin avant une opération ainsi que dans l'aplasie médullaire et le coma hépatique.

Elle a pour autre effet d'entraîner un syndrome de malabsorption à l'égard de diverses substances, y compris le cholestérol et les triglycérides. De faibles doses suffisent à abaisser nettement le cholestérol plasmatique.

2. *Médicaments antithrombogènes*

2.1. Anticoagulants

Une thérapeutique à long terme de l'athérosclérose par des anticoagulants ou des agents thrombolytiques est déconseillée, vu les effets secondaires prononcés de ces médicaments. Toutefois, il est évident qu'une obstruction artérielle aiguë peut être traitée ou prévenue par ces médicaments dans le cas où ils sont indiqués (ischémie cérébrale transitoire, embolie périphérique...).

2.2. Antiagrégants plaquettaires (régulateurs de la fonction plaquettaire)

A supposer qu'un traumatisme répété de l'endothélium artériel ait, en favorisant la prolifération des cellules musculaires lisses de l'intima, provoqué une artériosclérose, on peut attendre d'un médicament modifiant la fonction plaquettaire qu'il prévienne aussi le développement des plaques athéromateuses (MUSTARD, 1970). Au cours d'essais cliniques extensifs, on a constaté que la sulfinpyrazone réduisait la fréquence de l'amaurose fugace chez des sujets présentant une artériosclérose de la carotide (EVANS, 1973). A. KAEGI et coll. observèrent également que la sulfinpyrazone diminuait la fréquence des thrombi résultant du shunt artério-veineux chez les hémodialysés (KAEGI et al., 1974). J.A. BLAKELY et M. GENT relevèrent que chez des sujets âgés présentant des complications vasculaires antécédents et traités par la sulfinpyrazone, avaient survécu significativement plus longtemps qu'un groupe analogue sous placebo (BLAKELY and GENT, 1972).

"The Anturane Reinfarction Trial Research Group" a publié récemment des résultats préliminaires très prometteurs (The Anturane Reinfarction Trial Research Group, 1978). Une étude randomisée en double insu a montré que l'incidence des cas de mort cardiaque subite avait diminué de moitié au bout de 8,4 mois dans le groupe traité par la sulfinpyrazone. On peut donc en l'occurrence spéculer sur la prévention possible des arythmies mortelles en inhibant la formation de thrombi plaquettaires et dans les branches distales du système artériel coronaire. Cette étude porte sur des malades ayant déjà présenté un infarctus du myocarde. Tout aussi importants seront les résultats des essais en cours consacrés à l'emploi des antiagrégants plaquettaires dans la prévention des arrêts cardiaques subits chez les coronariens.

L'acide acétyl-salicylique inhibe la réaction de libération des plaquettes induite par l'adrénaline, le collagène et des complexes antigènes-anticoprs (EVANS et al., 1968). Il freine aussi la synthèse des endoperoxydes prostaglandiniens à partir de l'acide arachidonique. Ces endoperoxydes sont des inducteurs de la réaction de libération et de l'agrégation des plaquettes et des précurseurs des prostaglandines E2 et F2 (FLOWER, 1975; WEISS, 1975). La preuve la plus frappante de l'effet antithrombotique de l'acide acétyl-salicylique est fournie par divers rapports de cas, démontrant que ce médicament prévient l'ischémie périphérique chez des malades présentant une thrombocytose et une agrégation plaquettaire spontanée (BIERME et al., 1972). Deux études rétrospectives ont révélé que chez les sujets absorbant régulièrement de l'acide acétyl-salicylique, l'infarctus du myocarde survient moins fréquemment que chez ceux qui n'en prennent pas (Boston Collaborative Drug Surveillance Group, 1974).

Le dipyridamole est une autre substance inhibant la fonction plaquettaire. On a constaté qu'un traitement associant le dipyridamole à des anticoagulants oraux diminue la fréquence des embolies après prothèses aortiques et valvulaires (SULLIVAN et al., 1971). Dans diverses complications thrombo-emboliques, l'association de l'acide acétyl-salicylique et de dipyridamole, normalise la durée de survie des plaquettes (HARKER and SLICHTER, 1972).

Il y a donc lieu de conclure que les médicaments inhibant la fonction plaquettaire peuvent être efficaces dans le traitement des affections thrombo-emboliques.

S ummary

This review article summarizes the current state of knowledge regarding the pathogenesis of atherosclerosis. Evidence of regression of atherosclerosis in both experimental animals and man is discussed and the general principles of therapy are described.

Résumé

Cet article résume les connaissances actuelles sur la pathogenèse de l'athérosclérose. Il fournit la preuve de la régression des lésions athéroscléreuses tant chez l'animal que chez l'homme et une description des principes généraux de la thérapeutique.

Zusammenfassung

Dieser Übersichtsartikel faßt die heutigen Kenntnisse zur Pathogenese der Atherosklerose zusammen. Zudem werden die klinischen und experimentellen Daten einer möglichen Rückbildung atherosklerotischer Läsionen gegeben. Es werden therapeutische Möglichkeiten aufgezeigt, wie in die Pathogenese der Atherosklerose eingegriffen werden kann.

Bibliographie

ANSTISCHKOV, B., und CHALATOV, S.: Über experimentelle Cholesterinsteathase und ihre Bedeutung für die Entstehung einiger pathologischer Prozesse. Cbl. Allg. Path. Anat. *24*, 1–9 (1913).

ARMSTRONG, M.L.: Regression of atherosclerosis. Atherosclerosis Rev. *1*, 137–182 (1976).

ARMSTRONG, M.L., et al.: Regression of coronary atheromatosis in rhesus monkeys. Circulation Res. *27*, 59–67 (1970).

ARMSTRONG, M.L., and MEGAN, M.B.: Lipid depletion in atheromatous coronary arteries in rhesus monkeys after regression diets. Circulation Res. *30,* 675–680 (1976).

Arteriosclerosis. A report by the National Heart and Lung Institute Task Force on Arteriosclerosis, Vol. II (1971).

ASHOFF, L.: Lectures in pathology. Hoeber: New York, N.Y., 1924.

BAUMGARTNER, H.R., und STUDER, A.: Gezielte Überdehnung der Aorta abdominalis am normo- und hypercholesterinämischen Kaninchen. Path. Microbiol. *26,* 129–148 (1963).

BAUMGARTNER, H.R., et al.: Platelet adhesion, release and aggregation in flowing blood: effect of surface properties and platelet function. Thrombos. Haemostas. *35,* 124–138 (1976).

BIERME, R., et al.: Aspirin and recurrent painful toes and fingers in thrombocythaemia. Lancet *1,* 432 (1972).

BLAKELY, J.A., and GENT, M.: Platelets, drugs and longevity in a geriatric population. In: Platelets, Drugs and Thrombosis. Symp. Hamilton, 1972, 284–291. Karger: Basel 1975.

BLANKENHORN, D.: Evidence for regression/progression of atherosclerosis in man. Int. Workshop on Atherosclerosis. London, Ontario, 1975.

Boston Collaborative Drug Surveillance Group: Regular aspirin-intake and acute myocardial infarction. B. Med. J. *1,* 440–443 (1974).

BRANDT, R., BLANKENHORN, D.H., CRAWFORD, D.W., et al.: Regression and progression of early femoral atherosclerosis in treated hyperlipoproteinemic patients. Ann. Int. Med. *36,* 139 (1977).

BUCHWALD et al.: Surgical treatment of hyperlipidemia. Circulation *49* (Suppl.), 1–37 (1974).

BURNS, E.R., et al.: Platelet activity in pathogenesis of atherosclerosis. N. Engl. J. Med. *295,* 1199 (1976).

COHN, K., SAKAI, F.J., and LANGSTON, M.F.: Effect of clofibrate on progression of coronary disease: a prospective angiographic study in man. Am. Heart J. *89,* 591 (1975).

DAOUD, A.S., et al.: Regression of advanced atherosclerosis in swine. Arch. Pathol. Lab. Med. *100,* 372–379 (1976).

DAY, C.E., et al.: Biological activity of a hypobetalipoproteinemic agent. In: Atherosclerosis drug discovery. Adv. Exp. Med. Biol. *67,* 231–249 (1976).

EDER, H.A., and ROHEIM, P.S.: Plasma lipoproteins and apolipoproteins. Ann. N.Y. Acad. Sci. *275,* 169–179 (1976).

EISENBERG, S.: Lipoprotein metabolism and hyperlipemia. Atherosclerosis Rev. *1,* 23–60 (1976).

EVANS, G.: Effect of platelet-suppressive agents on the incidence of amaurosis fugax and transient cerebral ischaemia. In: McDOWELL, F.H., and BRENNAN, R.W. (Ed.): Cerebral Vascular disease, Eight Conference, 297–300. Grune & Stratton: New York 1973.

EVANS, G., et al.: The effect of acetyl-salicylic acid on platelet function. J. Exp. Med. *128,* 877–894 (1968).

FISCHER-DZOGA, K., and WISSLER, R.W.: Stimulation of proliferation in stationary primary cultures of monkey aortic smooth muscle cells. Atherosclerosis *24,* 515–525 (1976).

FLOWER, R.J.: Aspirin, prostaglandins, endoperoxides and platelets. Nature *253,* 88–89 (1975).

FREDRICKSON, D.S., and LEVY, R.J.: Familial hyperlipoproteinemia. In: STANBURY, J.B., WYNGAARDEN, J.B., and FREDRICKSON, D.S.: The metabolic basis of inherited disease, 3rd ed., 531ff. Mcraw-Hill: New York 1972.

FRIEDMAN, R.J., et al.: Regression of injury-induced atherosclerotic lesions in rabbits. Arch. Pathol. Lab. Med. *100,* 189–195 (1976a).

FRIEDMAN, R.J., et al.: The effect of thrombocytopenia on arteriosclerotic plaque formation. Fed. Proc. *35,* 207 (1976b).

FRITZ, K.E., et al.: Regression of advanced atherosclerosis in swine. Arch. Pathol. Lab. Med. *100,* 380–385 (1976).

FÜST, G., et al.: Circulating immune complexes in vascular diseases. Lancet, 193–194 (1977).

GAYNOR, E., et al.: Vascular lesions: possible pathogenic basis of the generalized Shwartzman reaction. Science *170,* 986–988 (1970).

GIBSON, J.B., et al.: Pathological findings in homocystinuria. J. Clin. Pathol. *17,* 427 (1964).

HARKER, L.A., and SLICHTER, S.J.: Platelet and fibrogen consumption in man. N. Engl. J. Med. *287,* 999–1005 (1972).

HARKER, L.A., et al.: Homocystinemia – vascular injury and arterial thrombosis. N. Engl. J. Med. *291,* 537–543 (1974).

HARKER, L.A., et al.: Homocystine-induced arteriosclerosis. The role of endothelial cell injury and platelet response in its genesis. J. Clin. Invest. *58,* 731–741 (1976).

HAUST, M.D.: The morphogenesis and fate of potential and early atherosclerotic lesions in man. Human Pathol. *2,* 1–29 (1971).

HORVIG, T.: Release of platelet aggregating substance (adenosine diphosphate) from rabbit blood platelets induced by saline extracts of tendons. Thromb. Diath. haemorrh. *8,* 264–278 (1963).

HOWARD, A.N., et al.: Atherosclerosis induced in hypercholesteraemic baboons by immunological injury; and the effects of intravenous polyunsaturated phosphatidyl choline. Atherosclerosis *14,* 17–29 (1971).

KAEGI, A., et al.: Arterio-venous shunt thrombosis, prevention by sulfinpyrazone. N. Engl. J. Med. *290,* 304 (1974).

LANGER, T., STROBER, W., and LEVY, R.: The metabolism of low density lipoprotein in familial type II hyperlipoproteinemia. J. Clin. Invest. *51,* 1528 (1972).

LUPIEN, P.J., and MOORJANI, S.: A new approach to the management of familial hypercholesterolaemia: removal of plasma-cholesterol based on the principle of affinity chromatography. Lancet, 1261–1265 (1976).

McCULLY, K.S.: Vascular pathology of homocysteimia – implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. Amer. J. Pathol. *56,* 111 (1969).

McCULLY, K.S., and RAGSDALE, B.D.: Production of arteriosclerosis by homocysteimia. Amer. J. Pathol. *61,* 1 (1970).

MILLER, G.J., and MILLER, N.E.: Plasma-high-density lipoprotein concentration and development of ischaemic heart disease. Lancet, 16–19 (1975).

MINICK, C.R.: Immunologic arterial injury in atherogenesis. Ann. N.Y. Acad. Sci. *295*, 210–227 (1976).

MINICK, C.R., et al.: Experimental induction of athero-arteriosclerosis by the synergy of allergic injury to arteries and lipid-diet. J. Exp. Med. *124*, 635–652 (1966).

MINICK, C.R., and MURPHY, G.E.: Experimental induction of atherosclerosis by the synergy of allergic injury to arteries and lipid-diet. Amer. J. Pathol. *73*, 265–300 (1973).

MOORE, S.: Clinical correlations. Thromb. Diath. haemorrh. *33*, 417–425 (1975).

MUSTARD, J.F.: Platelets in thromboembolic disease. Adv. Cardiol. *4*, 131–142 (1970).

NAM, S.C., et al.: Rapid production of advanced atherosclerosis in swine by a combination of endothelial injury and cholesterol feeding. Exp. Mol. Path. *18*, 369–379 (1973).

ROSS, R.: The smooth muscle cell. II. Growth of smooth muscle in culture and formation of elastic fibers. J. Cell. Biol. *50*, 172–186 (1971).

ROSS, R., and GLOMSET, J.A.: Atherosclerosis and the arterial smooth muscle cell. Science *180*, 1332 (1973).

ROSS, R., et al.: A platelet-dependent serum factor that stimulates the proliferation of arterial smooth muscle cells in vitro. Proc. Nat. Acad. Sci. USA *71*, 1207–1210 (1974).

ROSS, R., and GLOMSET, J.: The pathogenesis of atherosclerosis. N. Engl. J. Med. *295*, 420–425 (1976).

ROSS, R., and HARKER, L.A.: Hyperlipidemia and atherosclerosis. Science *193*, 1094–1100 (1976).

SAPHIR, O., and GORE, I.: Evidence for an inflammatory basis for coronary atherosclerosis in the young. Arch. Pathol. *49*, 418–426 (1950).

SMITH, E.B.: The relationship between plasma and tissue lipids in human atherosclerosis. Adv. Lipid Res. *12*, 1–49 (1975).

STEMERMAN, M.B., and ROSS, R.: Experimental arteriosclerosis. I. Fibrous plaque formation in primates, an electron microscope study. J. Exp. Med. *136*, 169–189 (1972).

SULLIVAN, J.M., et al.: Pharmacological control of cardiac-valve replacement. N. Engl. J. Med. *284*, 1391–1394 (1971).

TAYLOR, C.B.: The reaction of arteries to injury by physical agents. In: Symposium on Atherosclerosis. National Research Council. National Academy of Science Publication *338*, 74–90 (1954).

The Anturane Reinfarction Trial Research Group: Sulfinpyrazone in the prevention of cardiac death after myocardial infarction. New Engl. J. Med. *298*, 289 (1978).

TIELL, M.L., and STEMERMAN, M.B.: Inhibition of aortic intimal hyperplasia by hypophysectomy in rats. Clin. Res. *34*, 321 A (1976).

VESSELINOVITCH, D., et al.: Reversal of advanced atherosclerosis in rhesus monkeys. Atherosclerosis *23*, 155–176 (1976).

VIRCHOW, R.: Phlogose und Thrombose im Gefäßystem. Gesammelte Abhandlungen zur wissenschaftlichen Medizin. Meidinger & Sohn: Frankfurt 1858.

WEISS, H.J.: Platelet physiology and abnormalities of platelet function. N. Engl. J. Med. *293,* 531–541, 580–588 (1975).

WILENS, S.L.: The resorption of arterial atheromatous deposits in wasting disease. Amer. J. Pathol. *23,* 793–804 (1947).

WISSLER, R.W., VESSELINOVITCH, D., BORENSZTAN, J., et al.: Regression of severe atherosclerosis in cholestyramine-treated rhesus monkeys with or without a low fat, low cholesterol diet (abstract). Circulation *51, 52* (Suppl. 2), 16 (1975).

ZELIS, R., et al.: Effects of hyperlipoproteinemia and their treatment on the peripheral circulation. J. Clin. Invest. *49,* 1007–1015 (1970).

Traduction en français avec l'autorisation des auteurs et celle du Bulletin de la Société des Sciences Médicales du Grand-Duché de Luxembourg de l'article: P. CLOPATH et M.A. DICATO: Recent progress in atherosclerosis research. Experimental and clinical aspects. Bulletin de la Société des Sciences Médicales du Grand-Duché de Luxembourg *115,* 21–33 (1978).