

Item 128 : Athérogenèse, athérome : épidémiologie et traitement

Collège des Enseignants de Médecine vasculaire et de Chirurgie vasculaire

Date de création du document 2010-2011

OBJECTIFS

ENC :

- Expliquer l'épidémiologie et les principaux mécanismes de la maladie athéromateuse et les points d'impacts des thérapeutiques
- Préciser les localisations préférentielles et l'évolution naturelle de la maladie athéromateuse
- Décrire les principes de la prise en charge au long cours d'un malade polyathéromateux

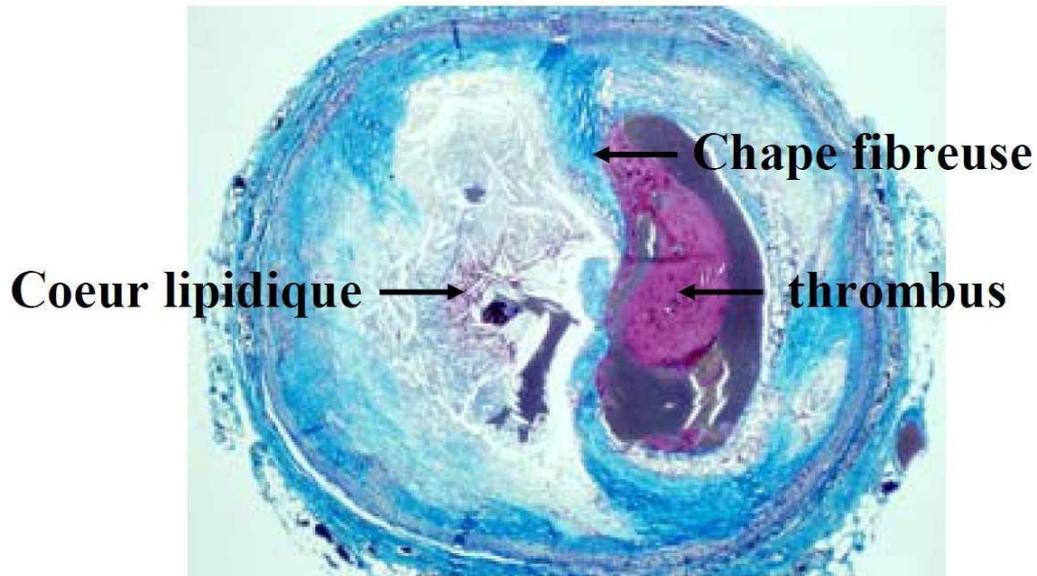
I EXPLIQUER L'EPIDEMIOLOGIE ET LES PRINCIPAUX MECANISMES DE LA MALADIE ATHEROMATEUSE ET LES POINTS D'IMPACTS DES THERAPEUTIQUES

I.1 DEFINITION

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. » Cette définition est purement histologique ; l'analyse actuelle intègre des notions physiopathologiques. On considère que l'athérosclérose est une réponse inflammatoire à une lésion de la paroi artérielle. La définition de l'OMS paraît complémentaire car elle détaille bien les différents éléments impliqués dans le processus.

Il faut différencier l'athérosclérose qui implique principalement l'intima et la média de l'**artériosclérose** qui est un processus de sclérose artérielle ; cette dernière est caractérisée par une sclérose au niveau des fibres musculaires de la média ; elle concerne essentiellement les artérioles et est secondaire au vieillissement.

Athérosclérose



I.2 PHYSIOPATHOLOGIE

I.2.1 La genèse de la lésion d'athérosclérose

Historiquement deux grandes théories se sont opposées pour expliquer l'athérogenèse. La première reposait sur la théorie de l'inflammation (Virchow) secondaire à une irritation de la paroi. La seconde était la théorie de l'incrustation (Von Rokitansky) par dépôt de fibrine. Actuellement les hypothèses physiopathogéniques incluent ces deux théories. L'athérosclérose est considérée comme une réponse active de la paroi du vaisseau, en particulier de l'intima, à des agressions mécaniques, chimiques ou infectieuses.

Rappel

Les cibles pariétales artérielles :

- *L'intima* : elle est constituée par une monocouche continue de cellules endothéliales, jointives, reposant sur une membrane basale, avec en dessous le sous-endothélium, constitué de macromolécules de la Matrice ExtraCellulaire (MEC). Il ne s'agit pas d'une simple enveloppe mais d'une véritable glande endocrine (rôle de vasodilatation par le biais du monoxyde d'azote NO et antiagrégant plaquettaire par la prostacycline PGI₂). Il peut dans certains cas exprimer des molécules d'adhésion (spécialement ICAM : InterCellular Adhesion Molecule et VCAM-1 : Vascular Cellular Adhesion Molecule) qui conditionnent le passage des leucocytes au sein de l'intima.

- La *média* : sa frontière avec l'intima est la limitante élastique interne. Elle est constituée d'un seul type cellulaire : la Cellule Musculaire Lisse (CML), variant selon qu'il s'agit d'une artère élastique ou musculaire. Cette CML est entourée des macromolécules de la matrice extracellulaire (MEC).
- La MEC, outre son aspect de soutien de la paroi vasculaire, joue un rôle régulateur au niveau des cellules. Elle est composée de 4 familles de protéines : les fibres de collagène, les fibres élastiques, les glycoprotéines de structure et les protéoglycanes.

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.

Les principales étapes :

La première étape de l'athérosclérose est l'accumulation de LDL dans l'intima qui deviennent alors oxydées. Cette oxydation est fondamentale car à l'origine de la présence dans la paroi artérielle de macrophages, cellules clefs dans le processus d'athérosclérose. (Fig. 2).

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 Chemotactic Protein-1, M-CSF : Monocyte Colony Stimulating Factor) en macrophages. Ces derniers se transforment alors en cellules spumeuses (Fig. 3) en captant les LDL oxydées par l'intermédiaire de récepteurs scavengers (« éboueurs »). 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).

Figure 1 : Physiopathologie de l'athérosclérose

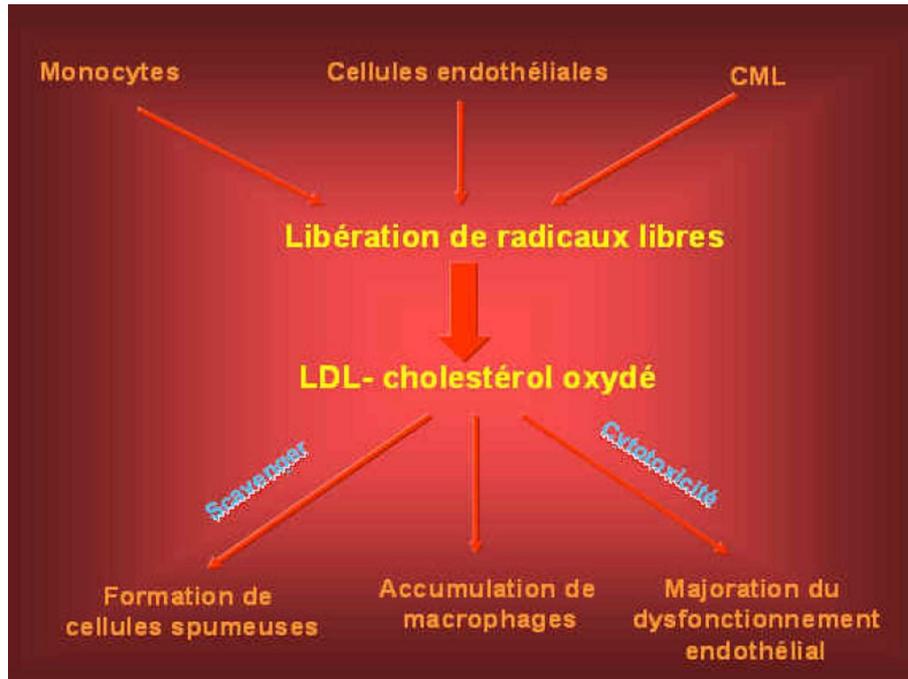


Figure 2

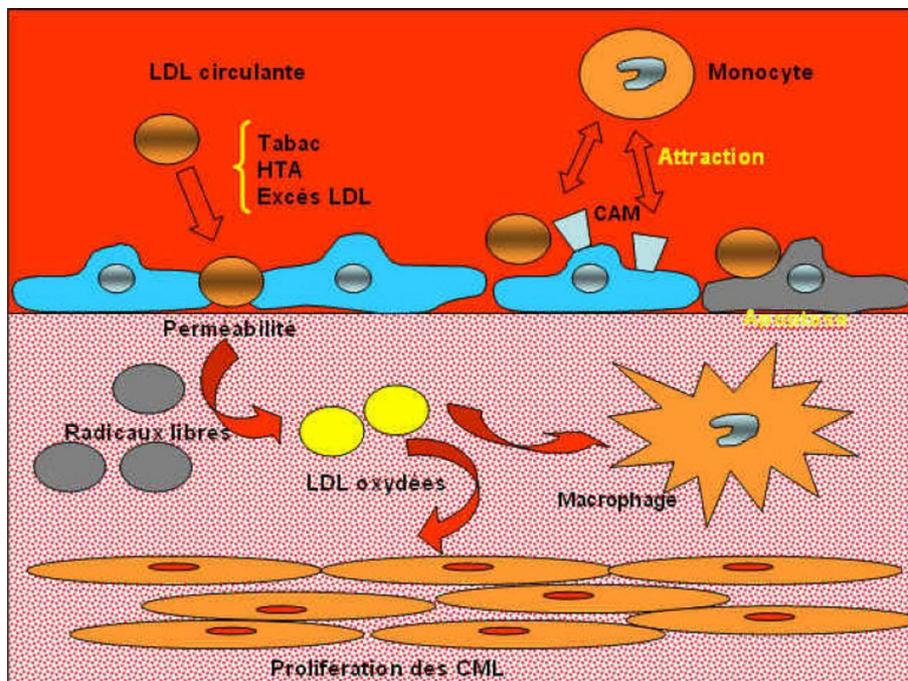
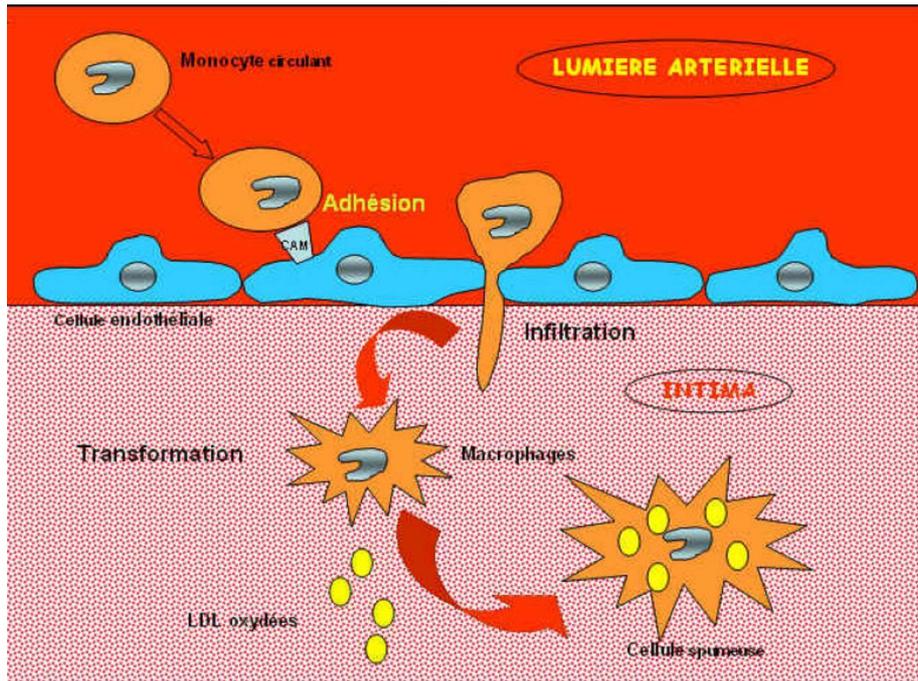
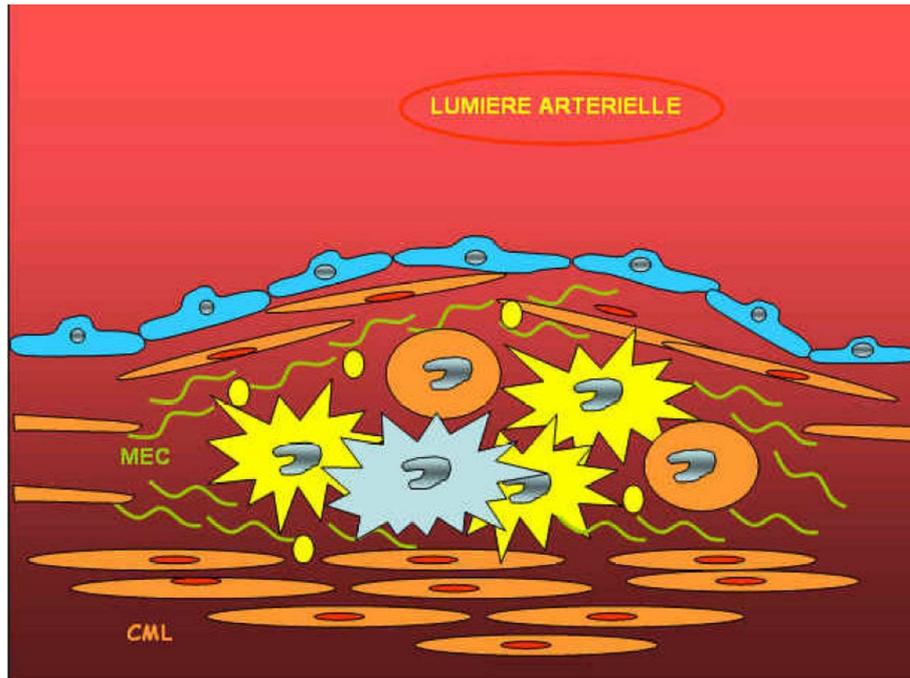


Figure 3



Dans un deuxième temps, les cellules spumeuses s'accumulent dans l'intima, s'organisent en amas dans le sous-endothélium pour donner les stries lipidiques. Les lipides d'abord intracellulaires deviennent extracellulaires, sous les cellules spumeuses. Ils se regroupent pour former un amas nommé **centre lipidique**. Celui-ci est recouvert par une **chape fibreuse** constituée par de la matrice extracellulaire et des cellules musculaires lisses, provenant de la média (Fig. 4).

Figure 4



La migration en parallèle des cellules musculaires lisses vers le sous-endothélium est facilitée par l'activation des plaquettes (sécrétion de PDGF : Platelet Derived Growth Factor). Les cellules musculaires lisses changent de phénotype ; elles passent d'un phénotype « contractile » différencié, à un phénotype « sécrétant », dédifférencié. À l'état dédifférencié, les cellules musculaires lisses synthétisent des facteurs de croissance et de la matrice extracellulaire (collagène, élastine, protéoglycanes).

I.2.2 Évolution de la lésion

L'évolution d'une lésion d'athérosclérose est le plus souvent progressive sur de nombreuses années. Elle peut être compliquée par un accident aigu avec ou sans traduction clinique. La persistance des facteurs initiateurs avec constitution d'un état inflammatoire chronique local concourt au développement des lésions. La correction des facteurs de risque pourrait faciliter le contrôle voire la régression des lésions.

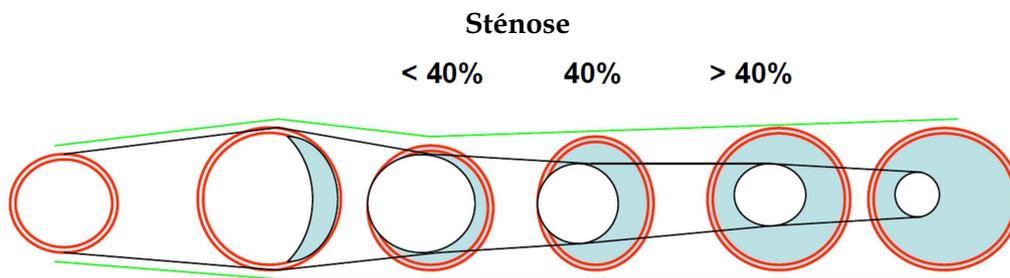
I.2.2.1 Évolution progressive

1. 2. 2. 1. 1 - Progression

La progression est un phénomène lent dû à l'augmentation de la composante lipidique et de la matrice extracellulaire. Les plaques très évoluées peuvent aussi résulter de l'incorporation de matériel thrombotique formé lors d'un épisode aigu sans manifestation clinique. On considère qu'une lésion devient significative sur le plan hémodynamique à partir d'une réduction de 70 % de diamètre par rapport au segment sain adjacent.

1. 2. 2. 1. 2 - Remodelage

Le développement de l'athérosclérose entraîne une augmentation de l'épaisseur pariétale. Le phénomène du remodelage se traduit par une augmentation compensatrice du diamètre du vaisseau ; il limite dans un premier le retentissement sur le calibre de la lumière artérielle. Plus tardivement la progression de la lésion athéromateuse finit par constituer une sténose avec retentissement hémodynamique. On a décrit aussi des phénomènes de remodelage constrictif avec réduction du diamètre du vaisseau en regard de la lésion athéromateuse.



1. 2. 2. 1. 3 - Régression

Celle-ci a été constatée au niveau de lésions précoces, chez l'animal.

1.2.2.2 Évolution aiguë

Les différents mécanismes évolutifs des plaques sont encore en partie méconnus. Deux mécanismes principaux interviennent dans l'évolution brutale de la plaque : la rupture de la chape fibreuse et la thrombose.

La **rupture** de la chape permet l'activation plaquettaire avec formation d'un **thrombus**. Celui-ci peut être secondairement intégré à la lésion et participer à la réduction de lumière du vaisseau ou se détacher en embols. Un thrombus peut aussi apparaître au niveau d'une plaque lors d'une érosion endothéliale ; la rupture n'est pas une étape obligatoire. Le thrombus est d'abord plaquettaire puis fibrino-cruorique. Ces ruptures peuvent aussi donner lieu à des embolies de cholestérol.

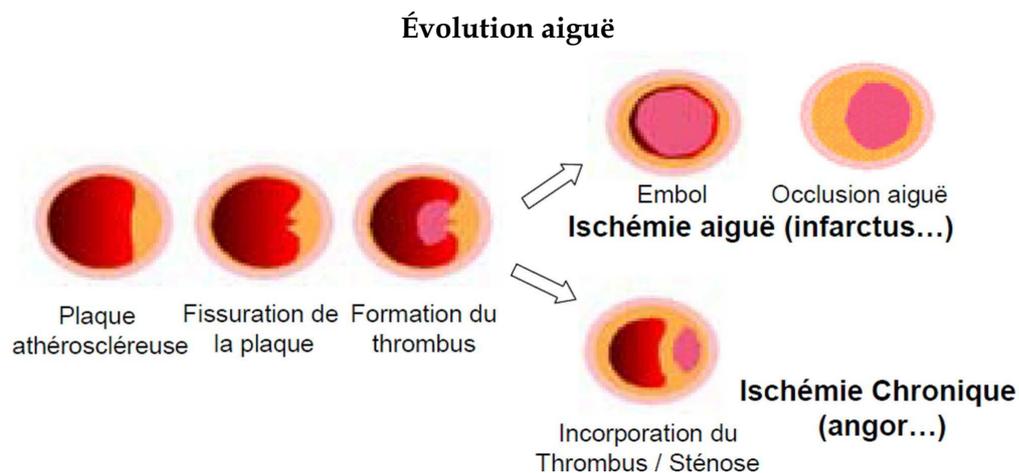
Les **hémorragies intra-plaques** peuvent occasionner de brutales augmentations de volume des lésions, voire entraîner un clivage de la paroi, voire une rupture. Parmi les hypothèses physiopathologiques de l'évolution brutale certains retiennent le rôle des contraintes mécaniques notamment celles générées par l'hypertension, d'autres évoquent le rôle des modifications des constituants de plaques (augmentation de l'accumulation lipidique, persistance d'une inflammation, richesse de l'infiltration par les macrophages, apoptose).

Ces différents éléments fragilisent la chape fibreuse. Un noyau lipidique important, une chape fibreuse fine favorisent la rupture.

L'expression clinique de l'évolution des lésions semble varier entre autres suivant la dimension des vaisseaux et les caractéristiques hémodynamiques des flux. Au niveau des artères coronaires la thrombose avec occlusion du vaisseau représente une complication majeure ; au niveau de l'aorte les manifestations évolutives apparaissent davantage à travers des processus emboliques.

Embolies de cholestérol : La rupture de la chape fibreuse peut être associée à la libération de la bouillie athéromateuse constituant le centre lipidique.

Ruptures artérielles : Elles sont rares et impliquent essentiellement l'aorte. La rupture s'effectue au niveau d'une zone d'amincissement de la paroi ; cette dernière peut être creusée par un cratère. Le vaisseau se rompt alors vers l'extérieur.



I.2.3 Classification histopathologique

Les plaques sont classées selon une classification internationale dite de Stary. On constate la nature continue de l'évolution des lésions ; chez les sujets jeunes les lésions de bas grade sont plus fréquentes que le sujet âgé ; mais on peut retrouver des lésions de stades différents chez un même sujet.

Classification de Stary (Circulation 1995)

Nomenclature et type histologique	Stades de progression	Principal mécanisme de croissance	Date de début	Corrélation clinique
Type I : Macrophages isolés spumeux		Par accumulation lipidique principalement	Dès 10 ans	Asymptomatique
Type II : Strie lipidique			Dès 30 ans	
Type III (intermédiaire) : Type II et accumulation de lipides extracellulaires				
Type IV (athéromateux) : Formation d'un centre lipidique sans fibrose		Augmentation du collagène et des cellules musculaires lisses Thrombose, hématome	Dès 40 ans	Asymptomatique Ou symptomatique
Type V : fibr athérome, avec ou sans calcifications				
Type VI : athérosclérose compliquée				

Localisation des lésions :

Ces lésions se distribuent préférentiellement au niveau de l'aorte et de ses branches principales. Les autres branches de l'aorte peuvent être aussi impliquées, notamment les branches viscérales de l'aorte abdominale : les artères rénales, l'artère mésentérique supérieure et le tronc cœliaque. Les lésions siègent préférentiellement aux bifurcations. Bien que le processus soit ubiquitaire, on constate certaines particularités de développement : les manifestations coronariennes isolées concernent plus souvent des sujets jeunes contrairement aux atteintes cervicales. Le processus est plurifocal ; l'atteinte est « polyvasculaire ». Lorsqu'un sujet décrit des manifestations ischémiques aux dépends d'un territoire il est important de rechercher systématiquement à l'interrogatoire et lors de l'examen clinique une autre localisation.

I.2.4 Mécanisme et point d'impacts des thérapeutiques

Les thérapeutiques développées dans le domaine de l'athérosclérose peuvent intervenir à différents niveaux :

- prévention de l'athérogenèse et du développement des lésions ;
- prise en charge du retentissement de la lésion.

Nous aborderons uniquement la prévention du développement de la lésion. Les thérapeutiques du retentissement sont abordées par ailleurs (*item 131 : artériopathie oblitérante de l'aorte et des membres inférieurs – anévrismes ; item 132 : angine de poitrine et infarctus myocardique ; item 133 : accidents vasculaires cérébraux*).

Exemples de point d'impact des thérapeutiques

Points d'impacts	Mécanismes	Thérapeutiques
Lésion endothéliale	Limitation de la lésion mécanique ou chimique	Régime alimentaire, contrôle du tabagisme, d'un diabète d'une dyslipidémie, d'une hypertension, d'une hyperhomocystéinémie...
Accumulation des LDL	Diminution du cholestérol, (<i>stabilisation de la plaque ?</i>)	Régime alimentaire, hypolipémiants...
Inflammation	Diminution	Aspirine, (<i>statines</i>)...
Contraintes mécaniques sur la rupture	Diminution	Antihypertenseurs...
Thrombose	<ul style="list-style-type: none"> • Antiagrégants • Anticoagulants 	<ul style="list-style-type: none"> • Aspirine, dihydropyridines... • Héparine en urgence

Les effets des statines, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion et de l'aspirine semblent diversifiés ; ils ne sont pas limités respectivement à une baisse du cholestérol, à une baisse des chiffres de tension artérielle et à une diminution de l'agrégation plaquettaire. Un même médicament peut exercer un effet sur plusieurs points d'impacts.

I.3 ÉPIDÉMIOLOGIE

Les études épidémiologiques permettent :

- de décrire la fréquence et la répartition d'une maladie,
- de rechercher des étiologies ou facteurs favorisants.

La première étape est descriptive, la seconde est explicative. Les facteurs de risques cardiovasculaires (étape explicative) sont abordés dans un chapitre spécifique (*item 129 : facteurs de risque cardiovasculaire et prévention*). L'athérosclérose comporte une longue phase évolutive asymptomatique avant que n'apparaissent les manifestations cliniques. Son épidémiologie porte essentiellement sur ses manifestations cliniques (mortalité, accident vasculaire cérébral, cardiopathie ischémique, claudication intermittente...).

I.3.1 Mortalité

Les maladies cardiovasculaires sont la première cause de mortalité dans le monde. En 2001 elles représentaient d'après les statistiques de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), 29 % des décès dont environ 13 % pour les cardiopathies ischémiques et 10 % pour les maladies cérébrovasculaires. Les taux de mortalité varient suivant les pays et le sexe. Ils sont les plus élevés en Europe de l'Est et en Russie, intermédiaires en Europe du Nord et en Amérique du Nord ; ils sont le plus bas en Europe du Sud et au Japon.

On retrouve aussi des différences suivant les étiologies. En Amérique du Nord et en Europe du Nord les cardiopathies ischémiques représentent la majorité des décès cardiovasculaires. En Europe du Sud, les accidents vasculaires cérébraux sont dominants.

Dans les études de cohortes limitées aux pays occidentaux les taux de mortalité étaient plus élevés pour les hommes que pour les femmes, en particulier chez le sujet jeune. En 2001, les chiffres de l'OMS sur la population mondiale ne retrouvaient pas de différence pour les décès par cardiopathie ischémique, les taux étaient d'environ 13 % dans les deux sexes. Les taux de mortalité par accident vasculaire cérébral étaient plus élevés chez la femme que chez l'homme. Ces pathologies représentent la première cause de mortalité chez la femme et la deuxième chez l'homme. Elles apparaissent plus tôt chez l'homme que chez la femme et constituent près de 15 % de la mortalité prématurée. Cette différence concerne essentiellement les cardiopathies ischémiques ; les accidents vasculaires cérébraux surviennent principalement chez les sujets âgés. Lors de la seconde moitié du XX^e siècle, on a vu dans les pays occidentaux une baisse importante et progressive de ces taux de mortalité. L'évolution est inverse en Russie, en Amérique Centrale et du Sud.

I.3.2 Morbidité

La morbidité est beaucoup plus difficile à analyser que la mortalité ; les définitions des « états pathologiques » sont variables suivant les études. Le plus souvent les données portent sur les symptômes : infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, claudication intermittente. La pathologie est longtemps asymptomatique ou paucisymptomatique donc non dépistée.

I.3.2.1 Incidence

L'incidence est le nombre de nouveau cas d'une pathologie donnée durant une période de temps définie par rapport à la population à risque. On en rapproche le taux d'attaque qui est défini par le nombre de cas d'une pathologie pour une période de temps donnée rapporté à la population à risque. Dans le cas du taux d'attaque les événements peuvent être nouveaux (incidents) ou des récurrences. On retrouve pour l'incidence et les taux d'attaque le même gradient nord/sud et est/ouest que pour les taux de mortalité ; dans le registre MONICA les taux d'événements coronariens étaient à 210/100000 à Barcelone, à 274/100000 en France et à 777/100000 à Belfast (période 1985-1995). On note une régression des taux d'incidence et d'attaque lors des vingt dernières années.

Pour la population française l'incidence des accidents vasculaires cérébraux et des cardiopathies ischémiques est pour chaque pathologie de l'ordre de 120000 à 130000 nouveaux cas par an. Dans l'étude de Framingham l'incidence de la claudication intermittente était de 3,6 ‰ par an pour les hommes et 1,6 ‰ par an pour les femmes.

I.3.2.2 Prévalence

La prévalence est le nombre de sujets atteint par une pathologie par rapport à la population générale à un moment donné. La prévalence de l'athérosclérose symptomatique

augmenterait progressivement dans les pays occidentaux. La prévalence de la claudication intermittente d'origine vasculaire est de l'ordre de 2 à 4 % dans la population générale. On considère que près deux fois plus de sujet présentent la maladie. Ces chiffres augmentent très nettement avec l'âge.

I.3.3 Données prospectives

Le bénéfice obtenu lors des 30 dernières années repose tant sur une meilleure prise en charge de la pathologie que sur un contrôle des facteurs de risque. Le vieillissement des populations occidentales risque d'entraîner une augmentation importante de la prévalence des maladies cardiovasculaires. En outre, de nouveaux facteurs de risque ou leur extension à des populations jusque-là préservées pourraient avoir un effet délétère (tabagisme féminin, sédentarité, habitudes alimentaires). Il est donc nécessaire d'insister sur le rôle majeur de la prévention primaire et le dépistage des populations à risque.

II PRECISER LES LOCALISATIONS PREFERENTIELLES ET L'EVOLUTION NATURELLE DE LA MALADIE ATHEROMATEUSE

La diffusion de la maladie athéromateuse va au-delà de l'atteinte des 3 grands territoires vasculaires classiquement cités : carotidien, coronarien et des membres inférieurs.

En effet, des localisations athéromateuses concernent d'autres organes moins parlant cliniquement mais tous aussi vitaux, en particulier le rein et le mésentère.

II.1 LES ATTEINTES CORONARIENNES

Le symptôme majeur de l'athéromatose coronaire est l'angine de poitrine. Dans cette situation, l'athérosclérose des autres axes vasculaires est significativement augmentée par rapport à une population indemne de manifestation coronarienne.

II.1.1 L'association avec des atteintes carotidiennes

Il existe des associations avec des atteintes carotidiennes. Ces patients coronariens ont des antécédents cérébro-vasculaires plus importants que dans la population générale. Ce qui explique que la recherche d'une atteinte carotidienne doit être systématique avant toute chirurgie cardiaque en particulier chez les patients porteurs d'une artériopathie oblitérante des membres inférieurs ou ayant des antécédents neurologiques.

II.1.2 L'association à des lésions aortiques

Elles sont de deux types :

- athéromateuse concernant essentiellement l'aorte ascendante et la crosse,
- et d'origine anévrismale essentiellement au niveau de l'aorte abdominale sous-rénale.

Même si l'étiologie athéromateuse de ce dernier est remise en cause, la recherche d'anévrisme de l'aorte abdominale se justifie en l'absence de toute manifestation clinique chez un patient athéromateux, obèse, surtout en présence d'antécédents familiaux d'anévrisme.

II.1.3 L'association avec une sténose rénale

Elle doit être évoquée chez un patient coronarien, hypertendu dont la fonction rénale se dégrade sous inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou en cas d'œdème aigu du poumon transitoire chez le sujet âgé. L'examen de première intention est l'écho-Doppler des artères rénales.

II.1.4 L'association avec une artériopathie oblitérante des membres inférieurs

La prévalence de cette artériopathie est plus importante chez le coronarien que dans la population générale. L'atteinte coronarienne est un facteur de risque indépendant dans la survenue d'une artériopathie oblitérante des membres inférieurs, du même ordre de grandeur que l'existence d'un diabète ou d'une intoxication tabagique. Le moyen simple de dépistage est la prise des index de pression systolique à la cheville qui, dans le cas de l'artériopathie, sont inférieurs à 0,9.

II.2 LES LÉSIONS CAROTIDIENNES

Ces lésions sont pourvoyeuses d'accidents vasculaires cérébraux : hémorragiques (20 %) et ischémiques (ou infarctus cérébraux 80 %). Ces derniers regroupent les infarctus cérébraux constitués et les accidents ischémiques transitoires (AIT) qui correspondent à une ischémie réversible dont les symptômes régressent en moins de 24 heures. À l'origine des AVC ischémiques, on retrouve 3 causes dominantes : l'athérothrombose, les petits infarctus profonds liés à une microangiopathie, et les embolies d'origine cardiaque.

II.2.1 Association avec une insuffisance coronarienne

Environ 1/3 des sujets qui présentent une sténose carotidienne sont aussi atteints d'une maladie coronarienne. Les mesures préventives à mettre en œuvre ont donc pour objectif, non seulement la prévention des récurrences d'infarctus cérébral, mais aussi celle de l'infarctus du myocarde.

L'atteinte coronarienne est difficilement chiffrable mais doit être recherchée systématiquement chez un patient porteur d'une sténose athéromateuse carotidienne dans le cadre d'un bilan diffusion de la pathologie athéromateuse.

De même, cette lésion carotidienne est particulièrement fréquente comme il a été dit chez les patients porteurs d'une artériopathie oblitérante des membres inférieurs.

II.2.2 Association avec un anévrisme de l'aorte abdominale

Enfin l'association avec un anévrisme de l'aorte abdominale semble plus fréquente chez les patients porteurs également d'une sténose carotidienne.

II.3 LES ATTEINTES DES ARTERES DES MEMBRES INFERIEURS

L'artériopathie des membres inférieurs est corrélée à une forte élévation du risque vasculaire sur les autres territoires de l'arbre artériel, cérébral et coronarien notamment.

Elle constitue en elle-même un facteur de sévérité de la maladie athéromateuse. La mortalité chez ces patients est multipliée par 2 à 3 par rapport à une population témoin. Il faut répéter que l'artériopathe des membres inférieurs ne meurt pas « de ses jambes » mais de complications cardiovasculaires (75 %), voire de cancer.

Il est admis, de façon unanime, qu'un Index de Pression Systolique (IPS) inférieur à 0,90 affirme l'existence d'une artériopathie. La mesure de cet index s'avère donc particulièrement utile dans le dépistage précoce de la maladie chez les sujets asymptomatiques mais présentant un ou plusieurs facteurs de risque. En effet, le risque de morbidité et de mortalité cardiovasculaires est accru chez les patients ayant un IPS abaissé alors même que le risque propre de l'artériopathie est faible. La mortalité globale des artériopathes à 5 ans est de 30 % versus 10 % dans le groupe témoin ; à 15 ans elle est de 70 % versus 30 % dans le groupe témoin.

II.3.1 Association avec une atteinte coronarienne

Elle doit être recherchée de principe devant toute artériopathie des membres inférieurs par à minima un ECG de repos voire d'effort complété éventuellement par une scintigraphie myocardique ou une échographie de stress. Dans ce contexte, il faut souligner contrairement à une idée reçue que les bêtabloquants ne sont pas une contre-indication en cas d'artériopathie des membres inférieurs mais au contraire une médication permettant de porter un bénéfice en terme de morbidité et de mortalité cardiovasculaire.

II.3.2 Association avec une lésion carotidienne

Celle-ci est particulièrement fréquente et doit être recherchée systématiquement par échodoppler tant que l'âge est supérieur à 65 ans ou le patient est porteur d'une hypertension artérielle ou bien évidemment d'un souffle systolique carotidien.

II.3.3 Association avec un anévrisme de l'aorte abdominale

L'association avec un anévrisme de l'aorte abdominale est systématiquement recherchée lors de l'échodoppler artériel des membres inférieurs, du fait de sa fréquence.

II.3.4 Association avec une sténose de l'artère rénale

Si les sténoses de l'artère rénale sont souvent associées à une artériopathie oblitérante des membres inférieurs, le dépistage systématique est l'objet d'un débat même si sa fréquence varie entre 20 et 40 %.

II.4 ATTEINTE ATHEROMATEUSE DES ARTERES RENALES

Le rein est l'un des organes cibles de la maladie athéroscléreuse. Cette sténose à partir de 50 % de réduction en diamètre peut être responsable d'une hypertension artérielle ou d'une insuffisance rénale.

Les patients en insuffisance rénale terminale sont des patients à haut risque cardiovasculaire. Mais, en dehors de cette population sélectionnée spécifique, peu d'études se sont intéressées à l'importance de la fonction rénale comme marqueur pronostique chez des patients « tout venant ».

L'autre manifestation de l'atteinte athéromateuse des artères rénales est l'embolie rénale de cholestérol. Il s'agit d'une infection essentiellement iatrogène, sévère et redoutée mais peut être aussi spontanée responsable d'insuffisance rénale d'aggravation progressive qu'il faut différencier de la néphroangiosclérose. Le diagnostic repose sur le terrain athéroscléreuse, les lésions nécrotiques des orteils, un livédo des membres inférieurs, la possibilité d'autres localisations viscérales en particulier mésentérique.

II.5 LOCALISATIONS AUX ARTERES DIGESTIVES

Elles concernent habituellement le patient âgé cardiovasculaire. Là aussi les localisations doivent entraîner l'atteinte des deux des trois troncs artériels digestifs (tronc cœliaque, artères mésentériques inférieure et supérieure) pour être à l'origine d'une ischémie digestive symptomatique. Le tableau le plus évocateur est celui d'un angor mésentérique évoluant sous forme de douleurs postprandiales associé éventuellement à un souffle

abdominal avec amaigrissement. Par ailleurs l'infarctus intestinal peut être la manifestation inaugurale de pronostic redoutable.

III ÉVOLUTION NATURELLE DE LA PLAQUE ATHEROMATEUSE

Même si l'athérome débute très tôt dans l'enfance, sous forme d'accumulations de lipoprotéines dans l'intima et présence de lipides dans les macrophages, l'évolution de la plaque se déroule sur de nombreuses années pouvant devenir symptomatique ou rester asymptomatique. Les manifestations les plus fréquentes sont des manifestations ischémiques se produisant lorsqu'une sténose réduit la lumière artérielle de plus de 70 % en diamètre. La sténose n'est pas le seul mode d'expression clinique de la plaque, sa morphologie et sa composition sont des paramètres en cours d'évaluation.

Le remodelage artériel est un système d'adaptation au développement de la plaque athéromateuse. Dans un premier temps, le développement de cette plaque au niveau pariétal est compensé par une augmentation du diamètre du vaisseau ; puis ce remodelage, dans un premier temps bénéfique, devient néfaste : il s'agit du remodelage dit « constrictif ».

Parallèlement à ces modifications morphologiques pariétales et endoluminales apparaissent des anomalies de la vasomotricité empêchant l'endothélium de répondre à diverses stimulations par l'intermédiaire de l'acide nitrique (NO), puissant relaxant des cellules musculaires lisses. Ce dysfonctionnement entraîne une tendance à la vasoconstriction voire à des spasmes vasculaires.

Les sténoses stables sont le fruit d'une longue évolution de la plaque permettant la mise en route du processus adaptatif aussi bien au niveau du réseau artériel que du tissu cible. Elles sont généralement riches en cellules musculaires lisses et en fibres collagène. Les symptômes n'apparaissent que lorsque la demande en oxygène tissulaire augmente et ne peut être satisfaite du fait de la sténose. Le terme évolutif peut être l'occlusion complète qui ne s'accompagne pas toujours de manifestations cliniques aiguës si la circulation collatérale de suppléance est de bonne qualité, particulièrement au niveau des membres inférieurs.

Les plaques instables, sans être nécessairement volumineuses, sont susceptibles de provoquer un accident ischémique aigu dû soit à la rupture soit à l'érosion d'une plaque avec comme conséquence une activation locale de la coagulation responsable d'un thrombus plaquettaire blanc dans un premier temps, puis rouge. Elles sont généralement riches en lipides et en cellules mononuclées. Le thrombus peut être spontanément résolutif, être à l'origine d'un rétrécissement de la lumière ou au contraire d'une occlusion voire d'embolies distales. Sans la thrombose, l'athérome serait un désordre artériel beaucoup moins redoutable. L'athérosclérose est indissociable de la thrombose et l'incorporation des

thrombi est un moteur puissant de la progression des plaques. La rupture de la plaque peut évoluer vers la cicatrisation, le thrombus mural ou l'occlusion.

IV DECRIRE LES PRINCIPES DE LA PRISE EN CHARGE AU LONG COURS D'UN MALADE POLYATHEROMATEUX

Le patient polyathéromateux peut être défini comme un sujet ayant une atteinte athéromateuse d'au moins deux territoires artériels différents, cliniquement symptomatiques ou asymptomatiques.

Si la maladie athéromateuse est une maladie diffuse, les territoires artériels réagissent différemment aux facteurs de risque (FdR) cardiovasculaires. L'hypercholestérolémie est un FdR coronaire, l'HTA un FdR carotidien et le tabac un FdR d'AOMI. D'autres facteurs de risque sont en cours d'émergence. (cf. *item 129*). Enfin, il ne faut pas oublier que certains facteurs de risque cardiovasculaires sont aussi des facteurs de risque cancérigène (tabac), aggravant la mortalité déjà élevée chez ce type de patient.

Prévalence de l'association de l'atteinte de deux territoires artériels

	Coronaires	AOMI	Carotides	AAA	Art Rénale
Coronaires	-	19	20	3	18
AOMI	57	-	15	8,5	15
Carotides	53	35	-	6	6
AAA	53	25	20	-	28

AAA : Anévrisme de l'Aorte Abdominale. AOMI : Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs

La prise en charge de cette pathologie chronique nécessite une collaboration étroite entre le patient et le médecin afin de permettre un suivi rigoureux, au long cours, et une bonne observance chez ce patient aux facteurs de risque souvent multiples et au profil psychologique parfois fragilisé.

La prise en charge de cette pathologie chronique nécessite une collaboration étroite entre le patient et le médecin afin de permettre un suivi rigoureux, au long cours, et une bonne

observance chez ce patient aux facteurs de risque souvent multiples et au profil psychologique parfois fragilisé.

Les principes de la prise en charge d'un patient polyathéromateux comprennent :

1. Prise en charge des facteurs de risque ;
2. Bilan d'extension de la maladie athéromateuse ;
3. Prise en charge spécifique de certaines localisations asymptomatiques :
 - o a. AAA ou anévrisme d'un autre territoire,
 - o b. Sténose carotidienne,
 - o c. Sténose coronarienne ;
4. Prise en charge des complications :
 - o a. Poussée hypertensive,
 - o b. AVC,
 - o c. Rupture d'anévrisme aortique/dissection,
 - o d. Ischémie aiguë d'un membre,
 - o e. Infarctus du myocarde,
 - o f. Embolie de cholestérol ;
5. Surveillance de l'efficacité et de la tolérance des différentes thérapeutiques, médicamenteuses ou non, et de l'observance.

IV.1 PRISE EN CHARGE DES FACTEURS DE RISQUE

cf. *item* 129.

IV.2 BILAN D'EXTENSION DE LA MALADIE ATHEROMATEUSE

Ce bilan peut être différent selon la localisation athéromateuse symptomatique initiale. En résumé, le bilan d'extension doit-il être le même chez un coronarien ou chez un artériopathe ? Jusqu'où faut-il « pousser » les investigations paracliniques, en tenant compte des réalités médico-économiques ?

Quelle que soit la localisation athéromateuse, il est primordial de débiter ce bilan par un examen clinique appréciant les différents territoires artériels et recherchant un anévrisme de l'aorte abdominale.

IV.3 PRISE EN CHARGE SPECIFIQUE DE CERTAINES LOCALISATIONS ASYMPTOMATIQUES

La découverte d'une lésion athéromateuse asymptomatique pose le problème de sa prise en charge : faut-il surveiller ou intervenir ?

Pour les anévrismes de l'aorte abdominale, la décision thérapeutique (chirurgie ou endoprothèse) se discute en fonction du diamètre (intervention si ? à 5,5 cm de diamètre ou si celui-ci augmente de 0,5 cm dans l'année).

En cas de sténose carotidienne asymptomatique, le bénéfice d'une intervention chirurgicale (endartériectomie) est démontré pour des sténoses > 80 %.

En cas d'insuffisance coronarienne, l'indication d'une revascularisation coronaire (stent ou pontage) est posée en fonction des différents examens (ECG d'effort, scintigraphie myocardique, échographie cardiaque de stress sous dopamine).

La découverte d'une sténose de l'artère rénale doit amener à un geste (dilatation ? stent) en cas d'HTA réno-vasculaire démontrée ou d'insuffisance rénale, en particulier sous IEC.

IV.4 PRISE EN CHARGE DES COMPLICATIONS

IV.4.1 Prise en charge initiale d'une urgence hypertensive

L'hospitalisation est nécessaire pour surveillance rapprochée de la PA. L'interrogatoire et l'examen clinique seront brefs et ciblés. On prélèvera : catécholamines plasmatique et urinaire, ionogramme et créatinine plasmatiques, enzymes cardiaques et on réalisera un examen urinaire à la bandelette ainsi qu'un ECG et une radiographie pulmonaire.

Le traitement antihypertenseur sera mise en route sans attendre les résultats des examens complémentaires.

IV.4.2 Traitement des AVC (ischémiques)

Si la destruction cellulaire débute dès la 15^e minute d'ischémie, elle ne s'étend que lentement durant les 6 premières heures pour croître de façon exponentielle dans les heures suivantes. Une phase d'œdème cytotoxique et d'extension de la thrombose s'installe au cours des 8 premiers jours. Au cours des premières heures, il existe autour de la zone en train de se nécroser une zone beaucoup plus vaste d'ischémie ou zone de pénombre qui peut être sauvegardée si la reperfusion survient. Ainsi il paraît logique de proposer deux types de traitement :

- un traitement urgent au cours des premières heures (3-6 h, voire plus) visant à rétablir le débit sanguin local (thrombolytiques) et à prévenir les conséquences métaboliques ;
- quel que soit le délai, des mesures générales (contrôle de la tension artérielle, équilibre hydro-électrolytique, etc.) et des traitements plus classiques tels antithrombotiques.

Toute suspicion d'AVC doit donc être admise en urgence pour l'établissement d'un diagnostic radioclinique et étiologique précis, permettant une stratégie thérapeutique spécifique vis-à-vis de l'ischémie ; les moyens mis en œuvre dépendront du délai dans lequel le patient est pris en charge.

Les mesures générales sont cruciales et tout traitement spécifique de l'infarctus cérébral, quelle qu'en soit sa complexité, ne doit jamais les faire négliger. Un patient victime d'une ischémie est un malade fragile compte tenu des pathologies associées (cardiaques, vasculaires, métaboliques) et du fait même de l'AVC (hypertension réactionnelle, troubles de la vigilance, convulsions, décubitus prolongé, déshydratation).

IV.4.2.1 Contrôle de la pression artérielle et cardiaque

Le contrôle de la PA à tout prix, lors de la phase aiguë de l'ischémie cérébrale n'est plus de mise. En effet, après un AVC ischémique, une PA élevée peut s'observer durant quelques jours ; elle est le plus souvent réactionnelle à l'accident neurologique et apte à maintenir une pression de perfusion correcte au sein de la zone ischémisée ; elle doit être respectée. Seule une HTA élevée et prolongée est considérée comme délétère (PAS > 200 mm Hg et/ou PAD > 110 mm Hg) et constitue une indication au traitement sans réduction tensionnelle trop brutale ni trop importante.

Un débit cardiaque adéquat et une surveillance de l'état coronarien doivent être assurés. La restauration d'un rythme et d'une conduction normale relève d'un avis cardiologique.

IV.4.2.2 Protection des voies aériennes et fonction respiratoire

Une bonne oxygénation sanguine et une PaCO₂ normale voire un peu basse (induisant une diminution de la pression intracrânienne), sont des objectifs de traitement. L'oxygénation est améliorée par l'administration d'un à deux litres/minute d'O₂ et éventuellement l'utilisation de bronchodilatateur.

Le risque d'inhalation impose une sonde gastrique. Chez les patients avec troubles de conscience, il peut être urgent d'intuber et de ventiler. La surveillance pulmonaire ultérieure doit être vigilante, les pneumopathies survenant fréquemment après la 48^e heure.

IV.4.2.3 Équilibre hydro-électrolytique et glycémique

Les états de déshydratation avec augmentation de l'hématocrite et de la viscosité sanguine ou d'hyperhydratation (augmentation de l'œdème cérébral et décompensation cardiaque) doivent être évités. Le contrôle hydro-électrolytique est quotidien. De nombreux patients sont diabétiques ou un diabète peut être découvert après la constitution de l'infarctus. Le diabète peut se décompenser en phase aiguë, nécessitant temporairement un traitement par insuline.

IV.4.2.4 Élévation de la Pression IntraCrânienne (PIC) et œdème cérébral

Le contrôle d'une Pression IntraCrânienne (PIC) correcte comprend le maintien de la position de la tête à 30°, l'apyrexie et une hyperventilation temporaire. Le mannitol est utilisé à la dose initiale de 25 à 50 g /30 minutes, puis 25 g toutes les 3 à 12 heures / 2-3 jours, suivant la réponse clinique (surveillance de l'osmolarité sanguine et de la fonction rénale). Les corticoïdes sont inefficaces et dangereux.

Une décompression chirurgicale précoce peut s'envisager lors d'infarctus cérébelleux œdémateux.

IV.4.2.5 Autres mesures

- Détection précoce des troubles de déglutition (sonde nasogastrique au moindre doute).
- Prévention des thromboses veineuses profondes, des troubles sphinctériens, des troubles du transit et des escarres.
- Apport nutritif.

IV.4.3 Rupture d'anévrisme / dissection aortique

La morbidité périopératoire en chirurgie réglée des anévrismes non rompus est inférieure à 5 %. La survie dépasse 90 % à 1 an et 70 % à 5 ans. Le pronostic de la chirurgie d'urgence reste encore sombre : 60 % des patients qui rompent un anévrisme de l'aorte abdominale sous-rénale décèdent avant d'arriver à l'hôpital. La mortalité globale des patients présentant une rupture de l'aorte abdominale s'avère en pratique supérieure à 90 %. Compte tenu de ces éléments, il existe aujourd'hui un consensus permettant de proposer un geste prophylactique de traitement d'un anévrisme de l'aorte abdominale sous-rénale dès que celui-ci atteint et dépasse 55 mm de diamètre.

Dès l'instant où une dissection aiguë est suspectée cliniquement, il faut aller au plus vite à la confirmation et à la prise en charge thérapeutique. L'échographie cardiaque transthoracique

(± échographie des carotides) est réalisée en première intention. En cas de dissection typique de type A (I/II) et de situation instable, le patient peut être proposé d'emblée à la chirurgie. Dans le cas contraire, l'examen est poursuivi par une Échographie cardiaque TransOesophagienne (ETO). Si l'ETO n'est pas formellement concluante ou insuffisante et si le patient est stable, on poursuit par une IRM, un scanner spiralé ou une artériographie suivant les possibilités locales.

Les formes de type B (III) relèvent a priori du traitement médical (bêtabloquants, antihypertenseurs) sauf en cas de complications relevant de la chirurgie (ischémie aiguë de membre, progression de la dissection avec menace de rupture aortique, faux anévrisme menaçant, voire persistance du tableau douloureux ou HTA rebelle). L'indication dépend aussi de la balance bénéfique/risque chirurgical.

IV.4.4 Ischémie aiguë d'un membre

Dès le diagnostic d'ischémie aiguë établi sur l'examen clinique, le patient doit être impérativement adressé en urgence dans une structure de chirurgie vasculaire. Tout retard à la mise en route d'un traitement adapté, expose le patient au risque de constitution d'une ischémie dépassée et d'amputation de première intention. Il met en outre en jeu le pronostic vital notamment chez le patient âgé.

IV.4.4.1 Éviter l'extension du thrombus

L'hypoperfusion distale engendrée par la survenue de l'ischémie aiguë est à l'origine de la création et de l'extension d'un thrombus en aval de l'obstacle artériel ainsi qu'au niveau de la collatéralité. Dès le diagnostic établi et l'équipe vasculaire prévenue, le traitement par héparine doit être institué.

IV.4.4.2 Protéger le membre ischémique

Pour éviter la survenue précoce de troubles trophiques, un nursing immédiat s'impose, institué dès le diagnostic établi. Il est important de placer le pied dans de la mousse, de faire adopter une position légèrement déclive du malade, d'éviter tout frottement au niveau du pied ischémique et d'interdire tout sparadrap sur la peau ischémique.

IV.4.4.3 Lever l'obstacle artériel

Priorité doit être donnée aux solutions chirurgicales. L'embolectomie permet le plus souvent de traiter rapidement les embolies périphériques. Si elle n'est pas possible, la réalisation d'une artériographie, au bloc opératoire, permet de juger des possibilités d'un geste de reconstruction artérielle. Une thrombolyse par voie locale peut également être réalisée en peropératoire, lorsque la thrombectomie ou l'embolectomie chirurgicale est

incomplète. La thrombolyse par voie locale seule, ne doit pas être instituée si un traitement chirurgical simple permet d'assurer une désobstruction artérielle. Elle ne doit pas être envisagée devant une ischémie aiguë sensitivomotrice, en raison du délai d'action qu'elle nécessite (12 à 24 heures). Par contre une thrombolyse par voie locale peut être réalisée en cas d'ischémie subaiguë ou lorsqu'il existe un lit d'aval jambier très médiocre. De même on réserve l'utilisation de prostaglandines intraveineuses aux tableaux d'ischémie critique, en l'absence de possibilité de revascularisation.

IV.4.4.4 Éviter l'œdème et les conséquences métaboliques de l'ischémie

La revascularisation sur un membre en ischémie grave est à l'origine d'un œdème qui augmente à la fois l'insuffisance artérielle mais également l'œdème lui-même de par la gêne au retour veineux qu'il détermine. Seule la réalisation d'une aponévrotomie pourra rompre ce cercle vicieux. Elle est réalisée à la moindre tension des loges musculaires revascularisées.

En outre, l'ischémie des masses musculaires est à l'origine d'une acidose hyperkaliémique qui peut entraîner un collapsus et un arrêt circulatoire au moment de la levée de l'ischémie. Celle-ci peut cependant être efficacement prévenue par un lavage peropératoire des masses musculaires ischémisées.

IV.4.4.5 Lutter contre la douleur

La douleur est intense et toujours présente, elle participe à la constitution du choc. L'utilisation d'antalgiques d'emblée de niveau 3 est souvent nécessaire (dérivés morphiniques).

IV.4.4.6 Corriger les processus pathologiques aggravant l'ischémie

Bas débit cardiaque, troubles du rythme, hypovolémie, spasme artériel contribuent à entretenir une hypoperfusion systémique et potentialisent les effets de l'interruption du flux artériel. Il apparaît donc important de corriger ces troubles pour améliorer la perfusion distale.

IV.4.4.7 Identifier le processus à l'origine de l'accident aigu

Le bilan étiologique responsable de la survenue du tableau clinique d'ischémie aiguë vise à identifier et traiter le ou les processus en cause pour diminuer le risque de récurrence. Cette recherche étiologique ne doit être entreprise qu'après lever du syndrome ischémique.

IV.4.5 Infarctus du myocarde

L'hospitalisation en urgence en Unité de Soins Intensifs Cardiologiques (USIC) est impérative. La reperfusion efficace précoce est l'objectif principal. Il s'agit de rétablir complètement et le plus précocement possible le flux dans l'artère responsable de l'IDM, soit par thrombolyse intraveineuse soit par angioplastie coronaire primaire. Plusieurs paramètres peuvent influencer le choix d'une technique de reperfusion : l'âge, les conditions hémodynamiques, les pathologies associées et la logistique de transfert du patient (cf. *item 132*).

IV.4.6 Embolies de cholestérol

Le diagnostic est évoqué sur la triade clinique : orteil pourpre avec livédo, HTA et insuffisance rénale sur un terrain athéromateux et sur le contexte (suites d'un geste invasif). Toute anticoagulation est formellement contre-indiquée et le traitement est le plus souvent symptomatique avec correction d'une HTA, lutte contre la douleur et prévention des troubles trophiques.

IV.5 SURVEILLANCE DE L'EFFICACITE ET DE LA TOLERANCE DES DIFFERENTES THERAPEUTIQUES, MEDICAMENTEUSES OU NON, ET DE L'OBSERVANCE

Il s'agit de la surveillance des différents traitements à visée cardiaque, antihypertensive, antiagrégante, antidiabétique, hypolipémiante voire antitabagique. (cf. modules respectifs). Il faut s'assurer aussi de la pratique d'une activité physique régulière quelle que soit la localisation athéromateuse et que le sevrage tabagique soit bien réel.

V ANNEXES

ABREVIATIONS

- AAA : Anévrisme de l'Aorte Abdominale
- AIT : Accident Ischémique Transitoire
- AOMI : Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs
- AVC : Accident Vasculaire Cérébral
- CML : Cellule Musculaire Lisse

- ECG : ÉlectroCardioGramme
- ETO : Échographie TransOesophagienne
- FdR : Facteur de Risque
- HTA : HyperTension Artérielle
- ICAM : InterCellular Adhesion Molecule
- IDM : Infarctus Du Myocarde
- IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion
- IPS : Index de Pression Systolique
- LDL : Low Density Lipoprotein (lipoprotéine de basse densité)
- MCP : Monocyte Chematactic Protein
- M-CSF : Monocyte Colony Stimulating Factor
- MEC : Matrice ExtraCellulaire
- MONICA : Multinational MONItoring of trends and determinants in Cardiovascular disease
- OMS : Organisation Mondiale de la Santé
- PA : Pression Artérielle
- PAD : Pression Artérielle Diastolique
- PAS : Pression Artérielle Systolique
- PDGF : Platelet Derived Growth Factor
- PIC : Pression IntraCrânienne
- USIC : Unité de Soins Intensifs Cardiologiques
- VCAM : Vascular Cellular Adhesion Molecule