

Syndromes Coronariens Aigus . Physiopathologie de la plaque vulnérable.

Le terme " vulnérable " signifie " faible ou défectueux, susceptible d'être attaqué ou blessé ". Appliqué à la maladie coronarienne elle définit une plaque d'athérome fragilisée et exposant à une forte probabilité de survenue d'un syndrome coronarien aigu à court terme. Les syndromes coronariens aigus restent une des premières causes de mortalité et dans les pays occidentaux. responsables de 140 000 décès par an en France soit environ 25% de l'ensemble des décès. Cependant la mortalité cardiovasculaire a diminué de manière importante depuis 1960 et cette diminution explique aux Etats-Unis la moitié du gain total de mortalité. Cette amélioration du pronostic est grandement liée à la meilleure compréhension de la physiopathologie de ces plaques vulnérables, ayant permis à la fois une amélioration de la prévention primaire et secondaire de la maladie, et des progrès majeurs dans la prise en charge de l'accident aigu. On estime que ces SCA sans sus-décalage persistant du segment ST représentent en France environ 250 000 patients par an, à comparer avec les 120 000 infarctus du myocarde traditionnels, et les 2 500 000 coronariens présumés.

Le principal type de plaque vulnérable est la plaque inflammatoire riche en cholestérol, conduisant à une thrombose plaquettaire, une vasoconstriction locale, et souvent des micro-embolisations distales. Dès les phases précoces de l'athérosclérose, se mettent en place les processus susceptibles de conduire à la rupture de plaque et les différentes séquences physiopathologiques ont bien été décrites par Davies (2), Fuster (3), et plus récemment Libby (4), et Moreno (5) : la diffusion passive du LDL cholestérol à travers la paroi artérielle, son oxydation, puis les modifications des propriétés de l'endothélium favorisent la migration des monocytes à travers l'intima. Ces monocytes, accompagnés aussi de lymphocytes, se différencient alors en macrophages, évoluant ensuite de manière inconstante en cellules spumeuses . Ce sont ces macrophages qui sont un des facteurs prédominant de la vulnérabilité de la plaque (5). A partir de fragments d'athérectomie il a été constaté que les plaques instables contenaient 6 à 9 fois plus de macrophages que les plaques coronaires stables.

Les plaques vulnérables sont des plaques associant un cœur lipidique riche en LDL et macrophages, et une coque fibreuse fine. Une telle plaque est susceptible de rupture parfois du fait de causes extrinsèques (on parle alors de rupture passive) en rapport par exemple avec une poussée hypertensive ou un stress physique important, et surtout du fait des causes intrinsèques à la plaque en rapport avec un processus inflammatoire : on parle de rupture active. Ce sont essentiellement les métalloprotéases (MMPs) situées à l'intérieur des macrophages qui " digèrent " la coque fibreuse. D'autres enzymes protéolytiques à l'intérieur des macrophages sont susceptibles aussi de dissoudre la coque fibreuse (6). La diminution de la synthèse de la matrice de la coque de la plaque du fait des LDL ox et de l'inflammation est le deuxième mécanisme de déstabilisation de la plaque inflammatoire. D'autres facteurs sont susceptibles de déstabiliser ou au contraire de " stabiliser " une plaque, en agissant directement ou indirectement sur les MMPs, ou par d'autres mécanismes (7) : ainsi les interleukines IL-1, IL-7, IL-8 (8,9), le TNF, l'endothéline, la thrombine, l'angiotensine II sont des signaux pro-inflammatoires, alors que les IL-10 , l'IL-13 (10), le NO, le HDL, les PPARs etc... sont des facteurs protecteurs.. Statines et ARA II en agissant indirectement sur les MMPs, exercent un effet protecteur (11,12). Ce processus inflammatoire local va générer la libération sérique de marqueurs de l'inflammation et de la thrombose [(13,14).

Autres types de plaques vulnérables . A côté des macrophages et des phénomènes inflammatoires que représente la cause principale de vulnérabilité d'une plaque, d'autres processus sont parfois présents :

- Erosion de l'endothélium à partir de sténose sur plaques pauvres en lipides et riches en cellules musculaires lisses et sans cellules inflammatoires par apoptose des cellules musculaires lisses. Un tel aspect surviendrait dans 30% des cas, mais plus souvent chez le jeune.
- Phénomènes d'hémorragies sous plaque par rupture de vasa vasorum.
- Plaques très calcifiées, avec en particulier protrusion d'un nodule dans la lumière artérielle.

Dans 61% des cas les syndromes coronariens aigus surviennent sans facteur clinique déclenchant , alors que les phénomènes de stress favorisant, la rupture passive de plaque (activité sexuelle, exercice physique intense, stress psychologique, phénomène de réveil), ne surviennent que chez une minorité de patients. A noter encore que si la probabilité de rupture d'une plaque donnée est maximum lorsque la sténose est serrée, statistiquement la majorité des ruptures surviennent à partir d'une sténose modérée. Enfin de nombreuses plaques vulnérables rompues, y compris avec thrombus, restent silencieuses.

La thrombose. Cette érosion de plaque va mettre en contact les éléments figurés du sang, et en premier lieu les plaquettes avec le cœur lipidique. Le processus de thrombose plaquettaire peut alors débuter. Dans un premier temps les plaquettes adhèrent à la brèche puis libèrent ADP et Thromboxane A2. Les glycoprotéines des récepteurs IIb/IIIa se modifient, permettant ensuite la fixation des plaquettes entre elles puis de la fibrine et du facteur VonWillebrand. Cette évolution vers la thrombose est essentiellement due à des facteurs intrinsèques représentés par des facteurs procoagulants situés à l'intérieur de la plaque dont les acides gras. Elle est aussi favorisée par des facteurs dits extrinsèques ; on parle actuellement de "vulnérabilité sanguine" : anomalies plaquettaires ou des systèmes de coagulation (beaucoup étant d'origine génétique), rôle de l'inflammation (mesurée par exemple par le taux de CRP). Cela explique par exemple que la thrombose n'est qu'un phénomène inconstant après rupture de plaque (survenant en moyenne une fois sur trois), et que chez un même patient peuvent coexister des plaques rompues avec thrombose au contact et d'autres sans phénomène thrombotique (Finet et al 15). La vulnérabilité apparaît alors comme un phénomène général et non uniquement localisé à une plaque ("pan-coronary vulnerability"). Le relargage du Thromboxane A2 et autres vasoconstricteurs favorisent le spasme et la dysfonction endothéliale contemporain du syndrome coronarien aigu chez de nombreux patients. Au stade de SCA sans sus-décalage de ST la thrombose pariétale reste incomplète, uniquement plaquettaire, entraînant généralement une occlusion à la fois incomplète et intermittente de l'artère coronaire. Il a été démontré plus récemment que des phénomènes de migrations en aval du thrombus plaquettaire se produisent une fois sur deux, la conséquence de ces migrations emboliques étant la constitution de zones segmentaires de nécrose myocardique (micro-infarctus du myocarde). Ces infarctus focaux entraînent une élévation des troponines et, de manière plus inconstante, des CPK et MBCK et cette élévation a une valeur pronostique et permet en quelque sorte de subdiviser du point de vue physiopathologique les SCA non ST en deux sous-groupes : avec élévation des troponines (= infarctus du myocarde non ST), ou sans élévation des troponines (angor instable proprement dit). En résumé tous les Syndromes Coronariens Aigus partagent la même physiopathologie au départ; ce qui différencie le SCA non ST de l'infarctus du myocarde avec sus-décalage de ST est le caractère occlusif et prolongé du thrombus dans le second cas, avec évolution vers le thrombus fibrino-cruorique, et le caractère non occlusif et intermittent dans le premier cas. Ces distinctions ont une importance évidente quant aux stratégies thérapeutiques à proposer chez ces patients. Cette physiopathologie explique aussi l'importance pronostique de la présence des marqueurs de l'inflammation, notamment d'une élévation de la CRP avant la constitution du syndrome coronarien, mais aussi au décours d'un syndrome coronarien ce qui sera envisagé dans le chapitre évaluation pronostique.

Bibliographie conseillée:

- 1 Myocardial infarction redefined--a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP. *J Am Coll Cardiol* 2001 Mar 1;37(3):973
2. Risk of thrombosis in human atherosclerotic plaques: role of extracellular lipid, macrophage, and smooth muscle cell content. Davies MJ, Richardson PD, Woolf N, Katz DR, Mann J *Br Heart J*. 1993 May;69(5):377-81.
3. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (2). Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH *N Engl J Med*. 1992 Jan 30;326(5):310-8
- 4 Inflammation in atherosclerosis. Libby P. *Nature*. 2002 Dec 19-26;420(6917):868-74
- 5 Macrophage infiltration in acute coronary syndromes. Implications for plaque rupture. Moreno PR, Falk E, Palacios IF, Newell JB, Fuster V, Fallon JT. *Circulation*. 1994 Aug;90(2):775-8.
6. Involvement of inflammation in acute coronary syndromes assessed by levels of high-sensitivity C-reactive protein, matrix metalloproteinase-9 and soluble vascular-cell adhesion molecule-1. Nomoto K, Oguchi S, Watanabe I, Kushiro T, Kanmatsuse K. *J Cardiol*. 2003 Nov;42(5):201-6.
7. Anti-Inflammatory Mechanisms in the Vascular Wall Alain Tedgui, Ziad Mallat. *Circ Res*. 2001;88:877-887.)

8. Interleukin-7-mediated inflammation in unstable angina: possible role of chemokines and platelets. Damas JK, Waehre T, Yndestad A, Otterdal K, Hognestad A, Solum NO, Gullestad L, Froland SS, Aukrust P. *Circulation*. 2003 Jun 3;107(21):2670-6.
9. Coronary plaque disruption. Falk E, Shah PK, Fuster V. *Circulation*. 1995 Aug 1;92(3):657-71.
Serum Level of the Antiinflammatory Cytokine
10. Interleukin-10 Is an Important Prognostic Determinant in Patients With Acute Coronary Syndromes. Christopher Heeschen, Stefanie Dimmeler, Christian W. Hamm, Stephan Fichtlscherer, Eric Boersma, Maarten L. Simoons, Andreas M. Zeiher, for the CAPTURE Study Investigators. *Circulation*. 2003;107:2109-2114.)
11. Suppression of the Functionally Coupled Cyclooxygenase-2/Prostaglandin E Synthase as a Basis of Simvastatin-Dependent Plaque Stabilization in Humans. Francesco Cipollone, Maria Fazio, Annalisa Iezzi, Mirco Zucchelli, Barbara Pini, Domenico De Cesare, Sante Uchino, Francesco Spigonardo, Guido Bajocchi, Roberto Bei, Raffaella Muraro, Luciano Artese, Adriano Piattelli, Francesco Chiarelli, Franco Cuccurullo, Andrea Mezzetti, *Circulation*. 2003;107:1479-1485.
12. Blockade of the Angiotensin II Type 1 Receptor Stabilizes Atherosclerotic Plaques in Humans by Inhibiting Prostaglandin E2-Dependent Matrix Metalloproteinase Activity. Francesco Cipollone, Maria Fazio, Annalisa Iezzi, Barbara Pini, Chiara Cuccurullo, Mirco Zucchelli, Domenico de Cesare, Sante Uchino, Francesco Spigonardo, Mariella De Luca, Raffaella Muraro, Roberto Bei, Marco Bucci, Franco Cuccurullo, Andrea Mezzetti, *Circulation*. 2004;109:1482-1488.)
13. C-reactive protein and other inflammatory risk markers in acute coronary syndromes. Blake GJ, Ridker PM. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Feb 19;41(4 Suppl S):37S-42S.
14. Soluble CD40 ligand in acute coronary syndromes. Heeschen C, Dimmeler S, Hamm CW, van den Brand MJ, Boersma E, Zeiher AM, Simoons ML; CAPTURE Study Investigators. *N Engl J Med*. 2003 Mar 20;348(12):1104-11
15. Multiple atherosclerotic plaque rupture in acute coronary syndrome. Rioufol G, Finet G, Ginon I; *Circulation*. 2002; 106:804-808