



H E G P

# ATHÉROSCLÉROSE: ETIOLOGIE ET TRAITEMENT

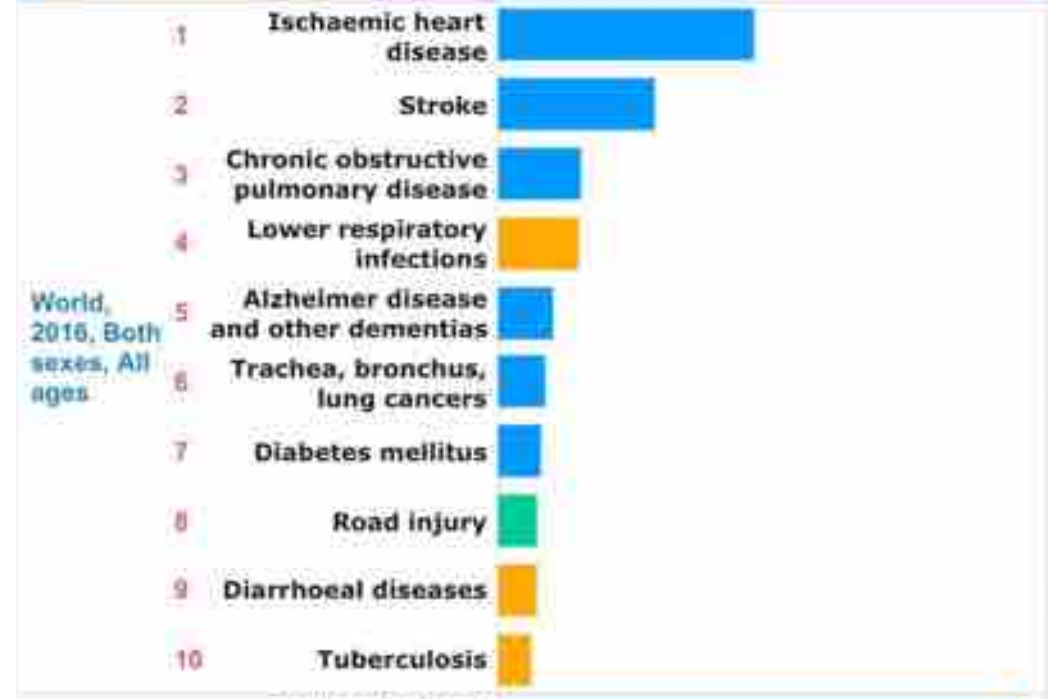
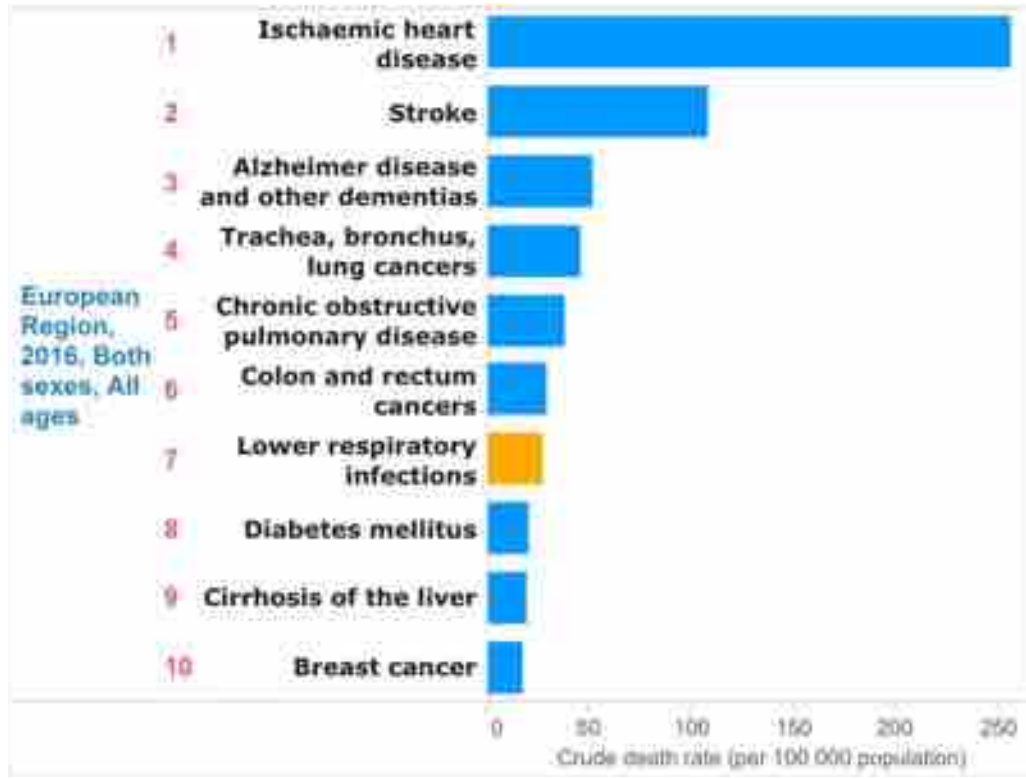
**Jean-Sébastien Silvestre**

Inserm UMRS 970, Paris Cardiovascular Research Center,  
Paris, France

<http://silvestrelab.weebly.com>

jean-sebastien.silvestre@inserm.fr

# I- Athérosclérose: Généralité



**Cause group**

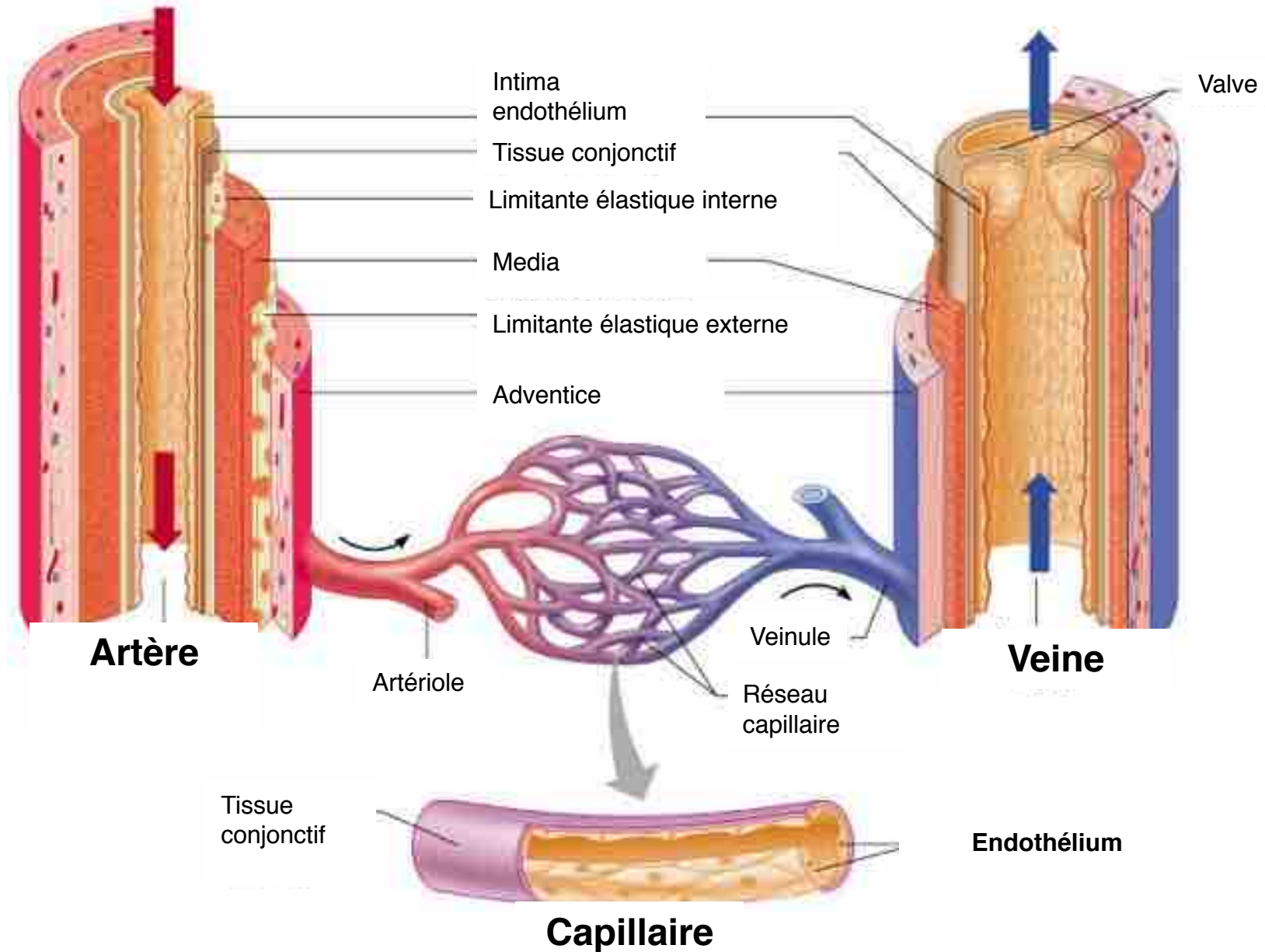
- Communicable, maternal, perinatal and nutritional conditions
- Noncommunicable diseases
- Injuries

© World Health Organization 2018

Cardiopathie ischémique et accidents vasculaires cérébraux = 1<sup>ère</sup> cause de mortalité dans le monde

Accidents ischémiques aigus sont la traduction clinique de la maladie athéromateuse consécutif à une rupture ou à une érosion de la plaque d'athérosclérose et à la formation d'un thrombus obstruant la lumière vasculaire

Prévalence augmente par adoption des modes de vie occidentaux par des populations jusque là protégées. Athérosclérose n'est pourtant pas une maladie des temps modernes car des plaques d'athérome ont été identifiées au sein des corps momifiés égyptiens en 1911



## 1 Intima

**L'endothélium:** Les cellules endothéliales tapissent la surface interne de la paroi et forme une couche continue avec le sang.

Rôle antithrombogène: le Glycocalyx

Rôle dans les échanges sang/vaisseaux

Jonctions serrées

Jonctions communicantes

**La lame basale:** Elle est composée de microfibrilles de collagène de type IV et de glycoprotéines

**La limitante élastique interne:** tissu élastique d' environ 70 à 100 nm d' épaisseur

## 2 Média

*Types d'artères:* Artères élastiques (Aortes, troncs supraaortiques, iliaques)  
Artères musculaires

*Cellules musculaire lisse:* Elles occupent environ 30% du volume de la média  
Synthèse des composants de la paroi vasculaire ainsi que de leur précurseur  
Action sur le diamètre vasculaire grâce à leurs propriétés contractiles

*Les composants de la matrice extracellulaire de la média:*

Collagène: L'unité de base est le prorocollagène. Par polymérisation, ces molécules forment des fibrilles de collagènes à configuration hélicoïdale

Fibres élastiques: Deux composants biochimiques et structuraux, l'élastine et les composants microfibrillaires. L'élastine forme en fait le noyau de chaque fibre entouré par des microfibrilles

La substance fondamentale: Elle réalise un réseau richement hydraté compris entre les cellules et dans lequel baignent les protéines fibreuses. Les protéoglycanes chargés négativement ralentissent la diffusion des molécules plasmatiques

*La limitante élastique externe:* tissu élastique d'environ 70 à 100 nm d'épaisseur

## 3 Adventice

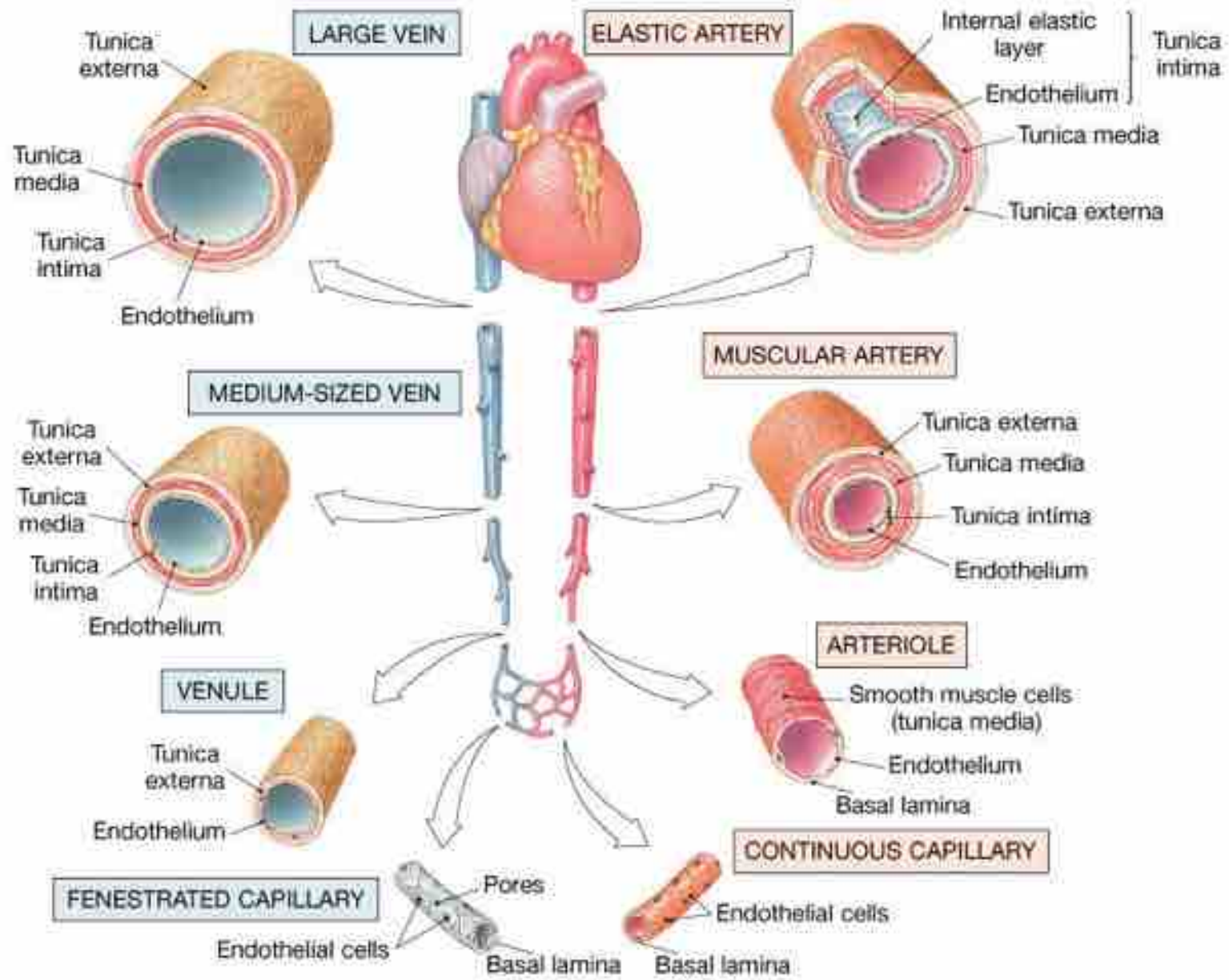
Importance variable en fonction de la localisation de l'artère

*Vaso vasorum*: existe que dans les vaisseaux dont le diamètre est supérieur à 200 mm. Ils participent à la nutrition de la paroi (oxygène et métabolites).

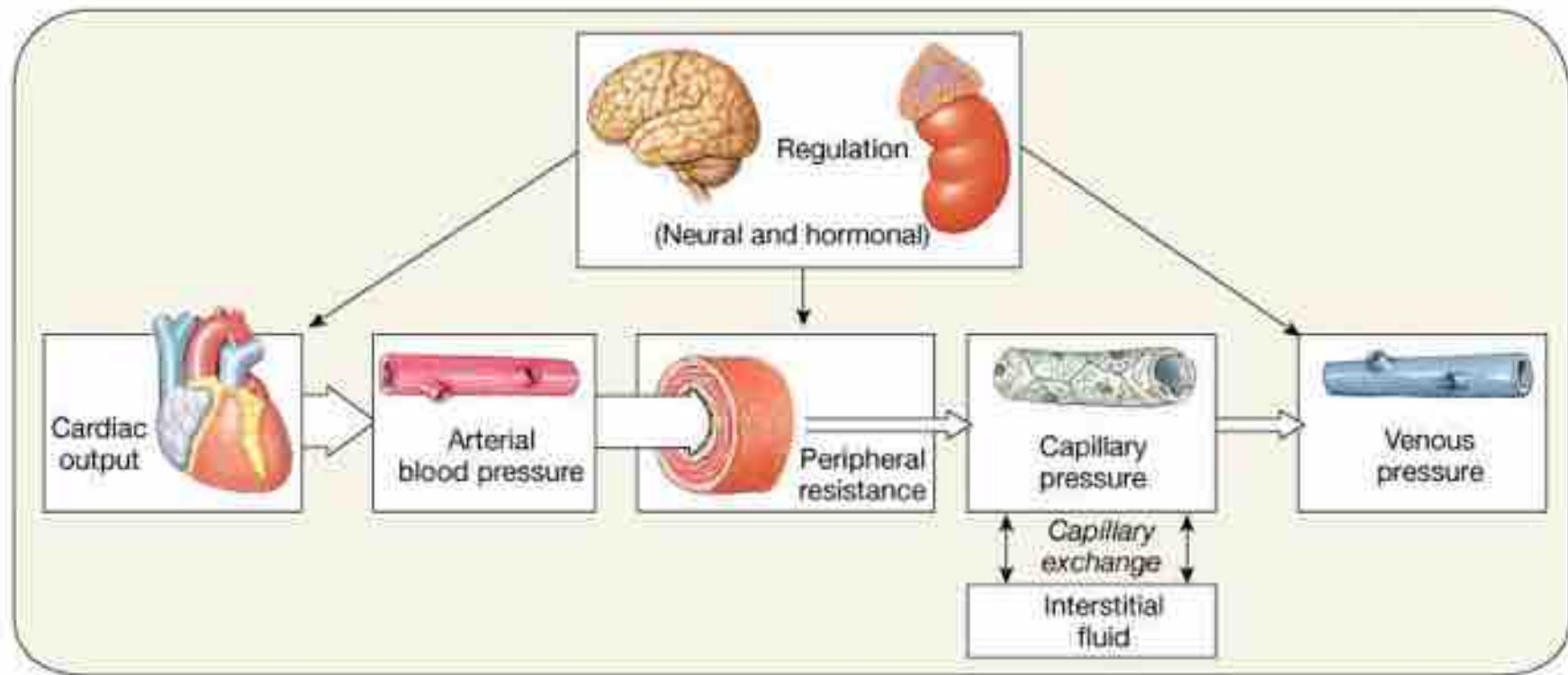
*Le réseau lymphatique*: assure l'évacuation des substances provenant du sang et transportées à travers la paroi.

*Les fibres nerveuses vasomotrices*: participent au contrôle du calibre vasculaire en provoquant soit une vasoconstriction (stimulation  $\alpha$  adrénergique), soit une vasodilatation (stimulation  $\beta$  adrénergique)

# I-A Structure du vaisseau







Pression artérielle

Pression artère de résistance

Pression capillaire

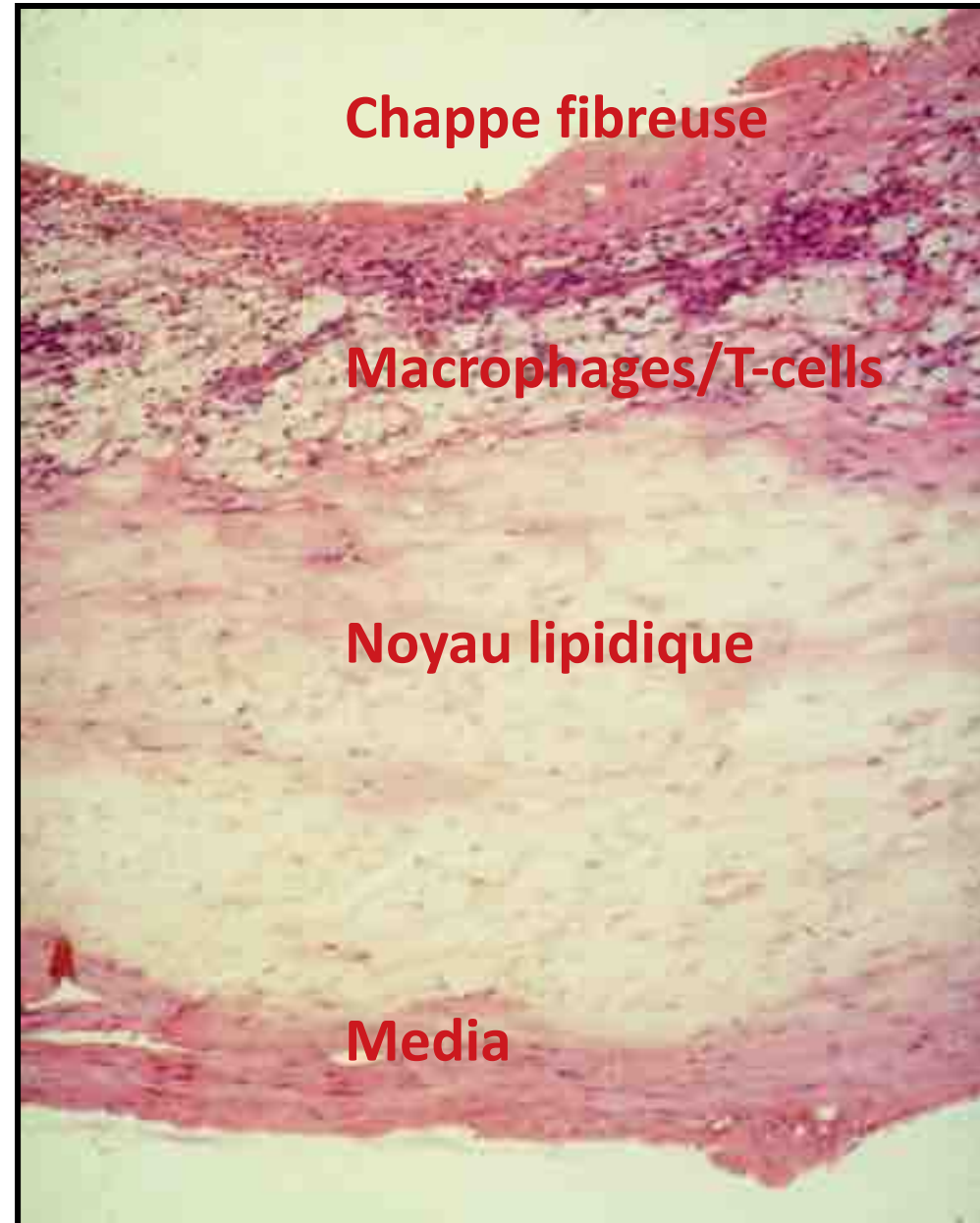
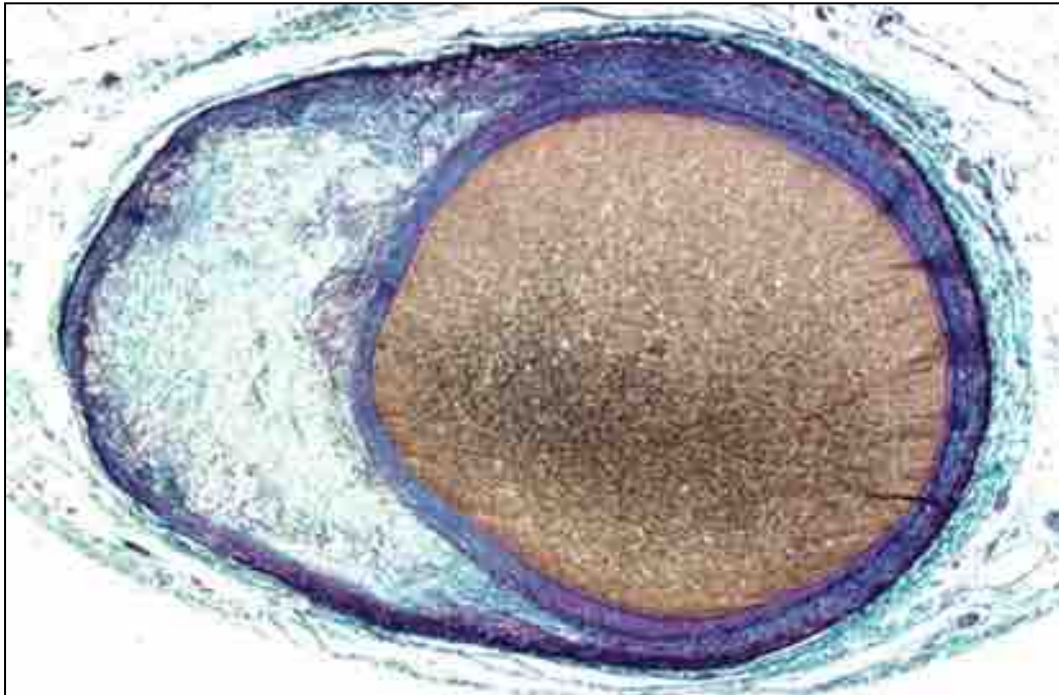
Pression veineuse

Artères =  
fonction de  
conductance

Artérioles =  
fonction de  
résistance

Capillaires =  
fonction  
d'échange

Veines =  
fonction de  
capacitance



# Les différents stades de l'évolution de la plaque d'athérome

Progression over time (yrs):



1

2

3

4

5

6

7

Normal  
Artery

Lesion  
Initiation

Fibro-fatty  
Stage

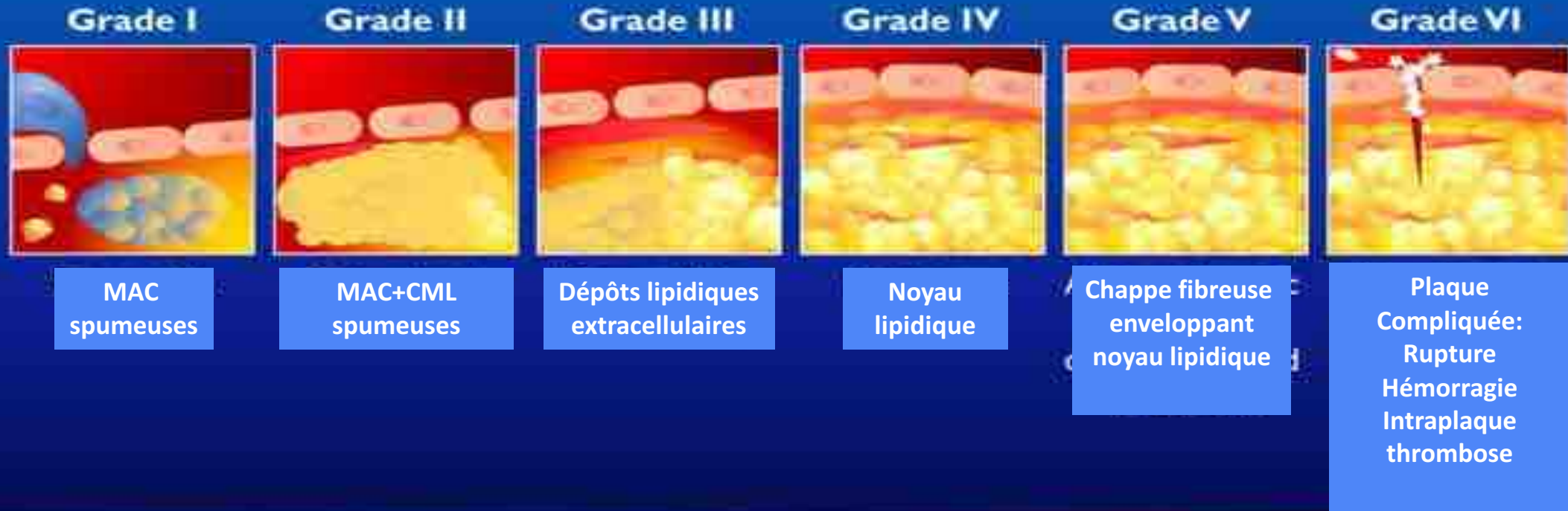
**Vulnerable  
Plaque**

**Plaque  
Rupture**

Fibrous,  
Calcified  
Plaque

Endothelial  
Erosion

# Les différents stades de l'évolution de la plaque d'athérome



- Intra- and extracellular accumulation of lipids
- Formation of lipid core

Development of fibrosis surrounding lipid core

- Plaque growth
- Atherothrombosis
- Plaque rupture

Asymptomatic

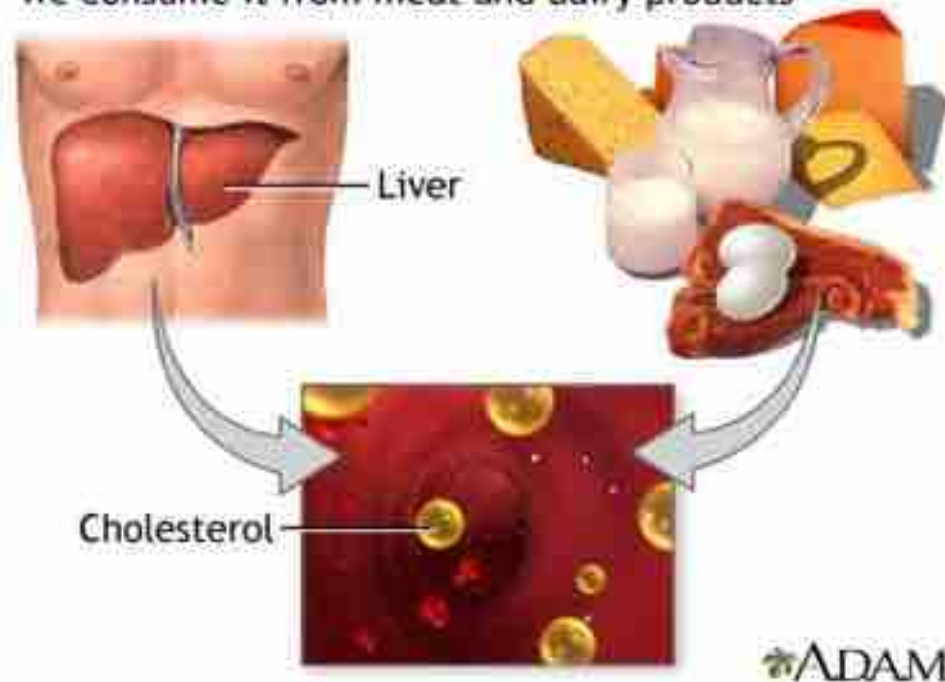
Eventual clinical events

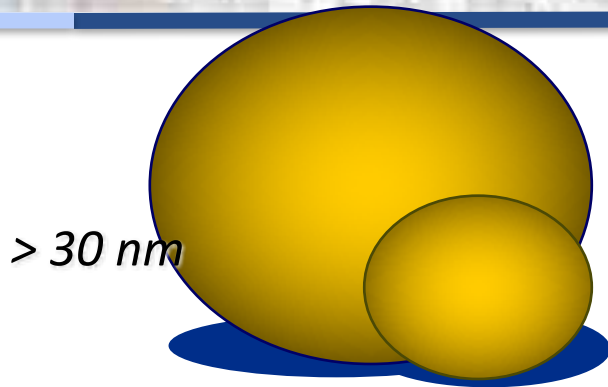


## Les principaux lipides

- le cholestérol (utilisé par les cellules pour la synthèse de leurs membranes)
- les triglycérides (substrat énergétique)
- les phospholipides (constituants membranaires)
- et les acides gras libres (AGL)

Cholesterol is produced by the liver and we consume it from meat and dairy products





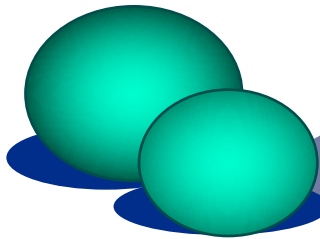
> 30 nm

**Chylomicrons,  
VLDL**

## 2- Apoprotéines

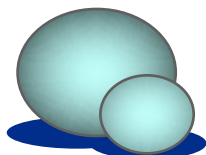
5 classes majeures: A, B, C, D, E  
avec des sous-classes:

- A-I, A-II, A-IV,
- B100, B48,
- CI, CII, CIII,
- E2, E3, E4  
et des rôles différents



**LDL**

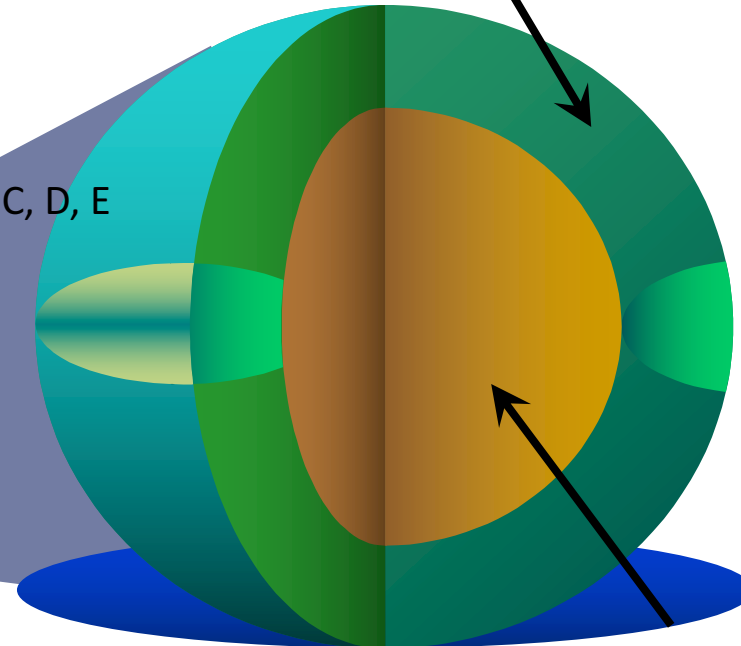
20–22 nm



**HDL**

9–15 nm

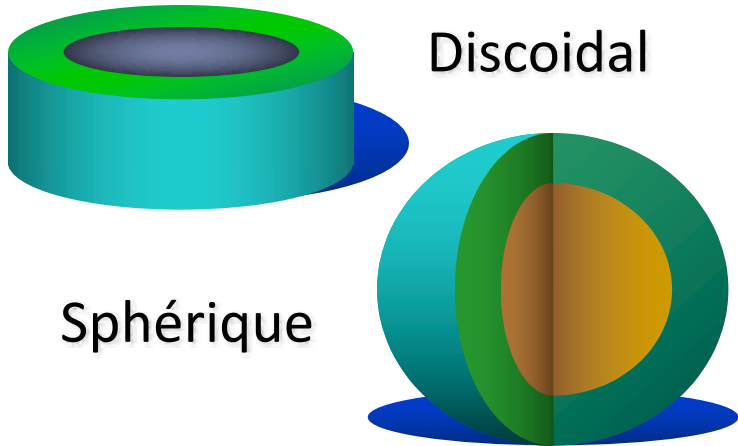
1- Monocouche de surface:  
phospholipide  
et cholestérol



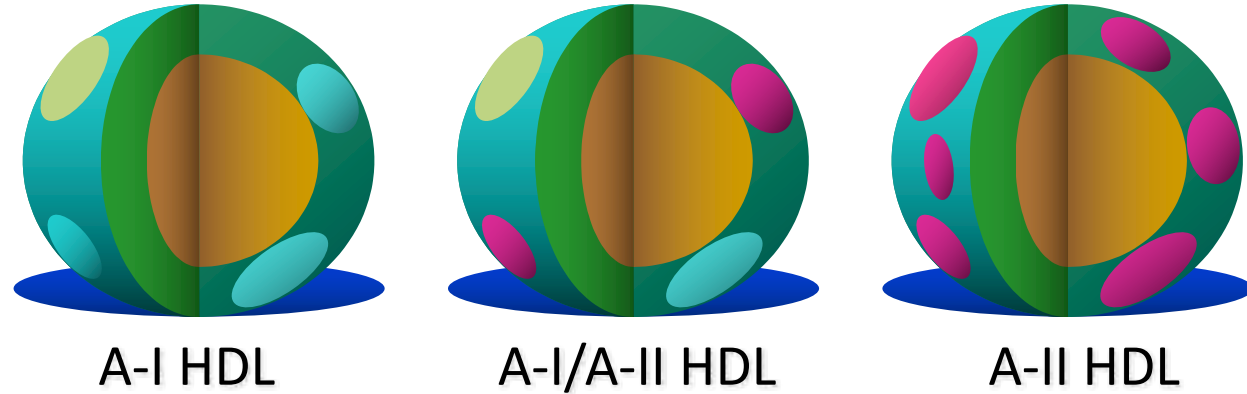
**LDL**

3- Noyau hydrophobe de  
triglycéride et d'ester de  
cholestérol

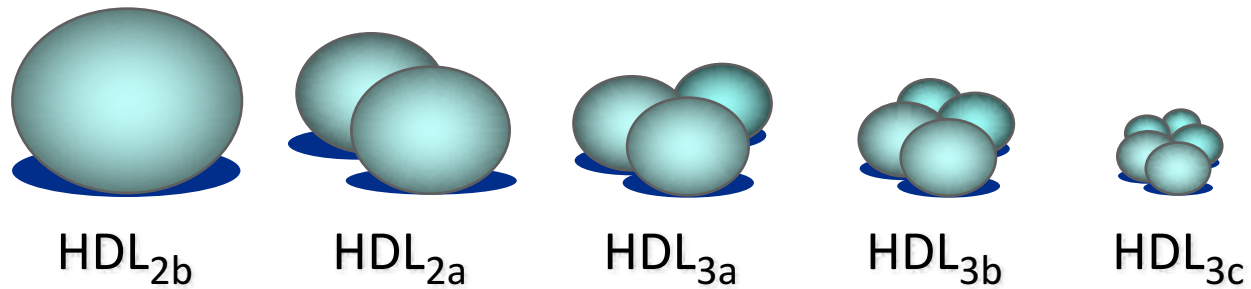
## 1-Forme



## 2-Composition en apolipoprotéine



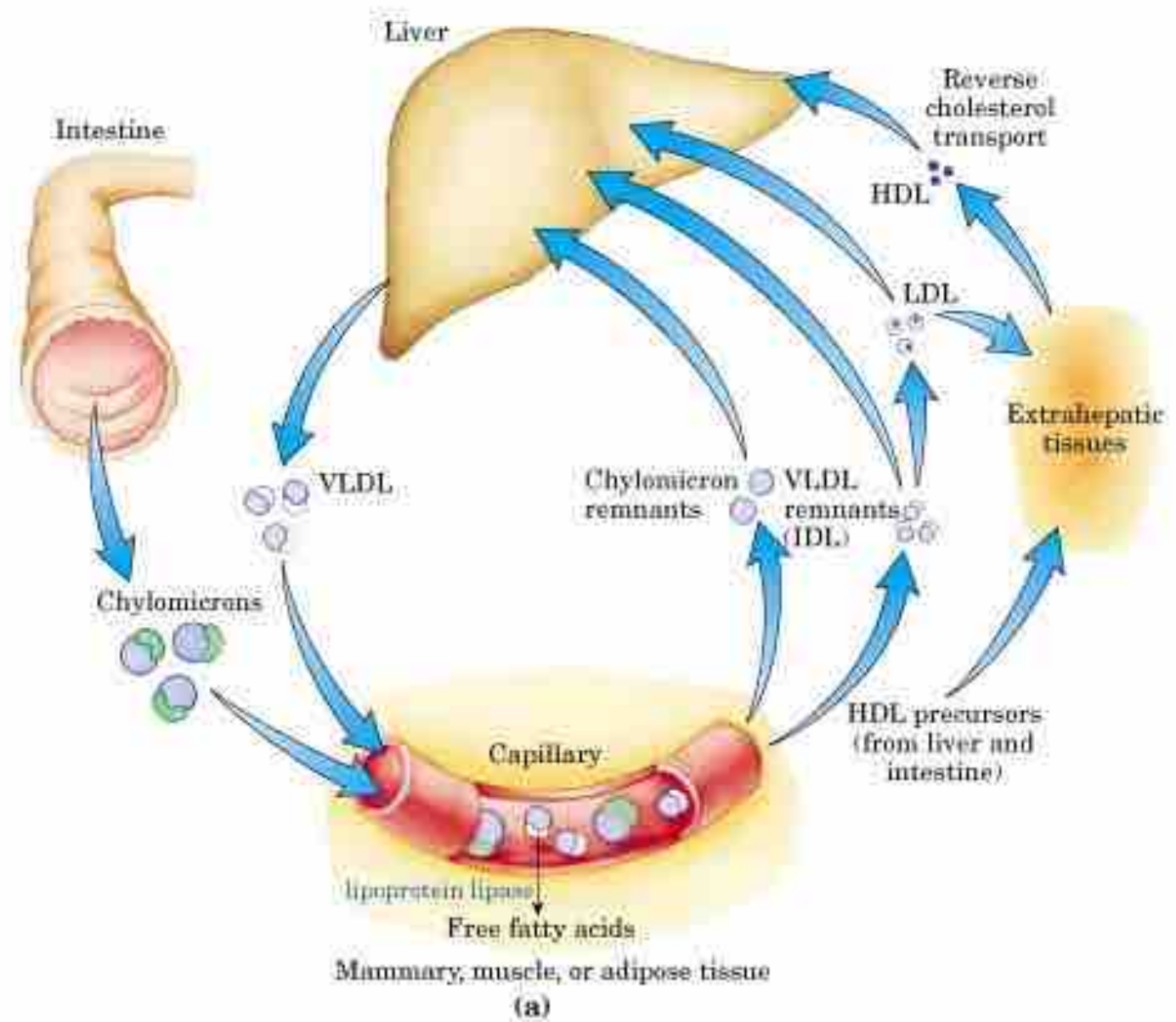
## 3-Taille



## 4-Composition en lipide

TG, CE, and PL

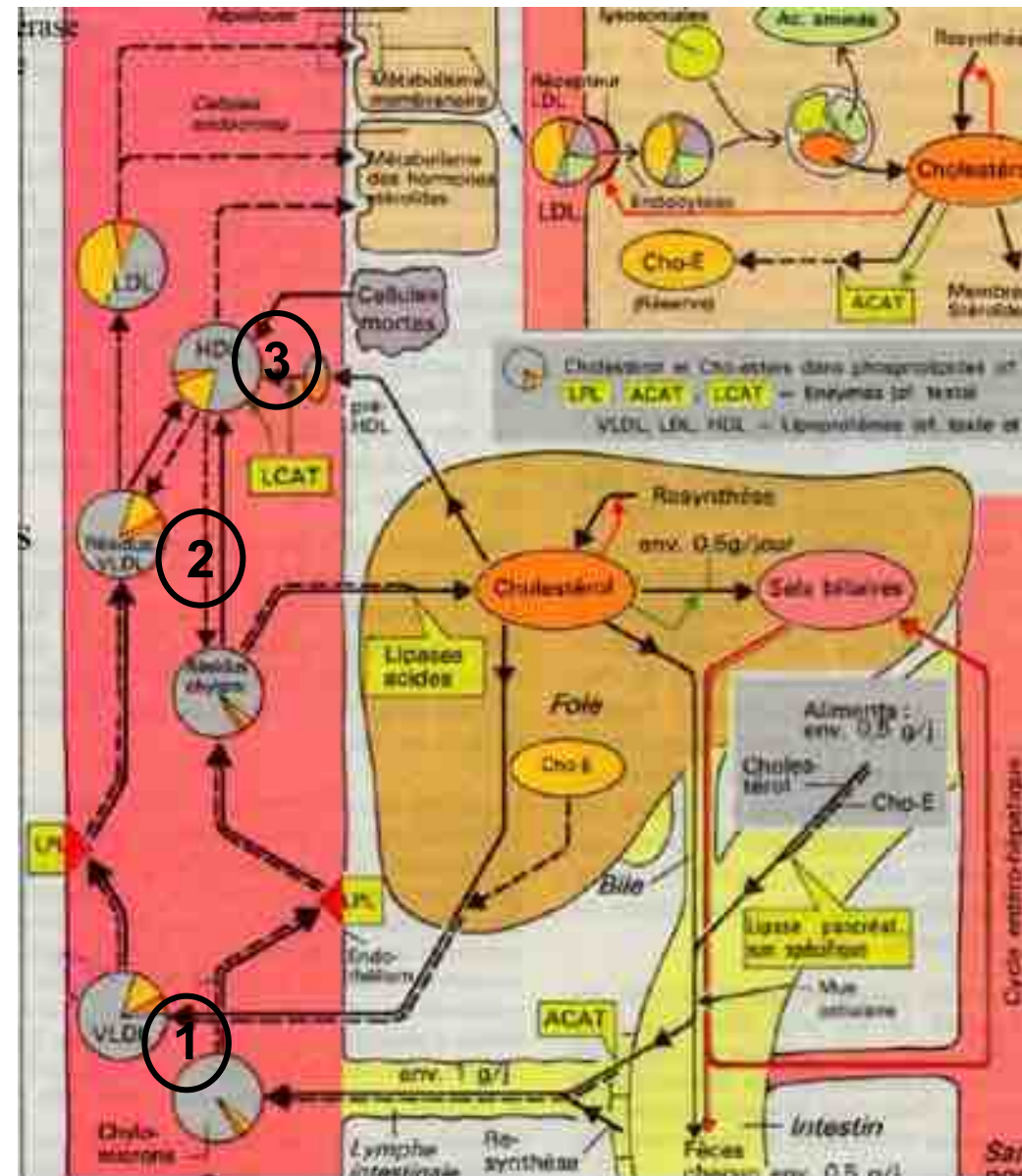




1- après absorption des graisses alimentaires, mise en circulation des **chylomicrons**, ainsi nommés parce qu'ils circulent dans le chyle (la lymphe) avant de gagner la circulation sanguine.

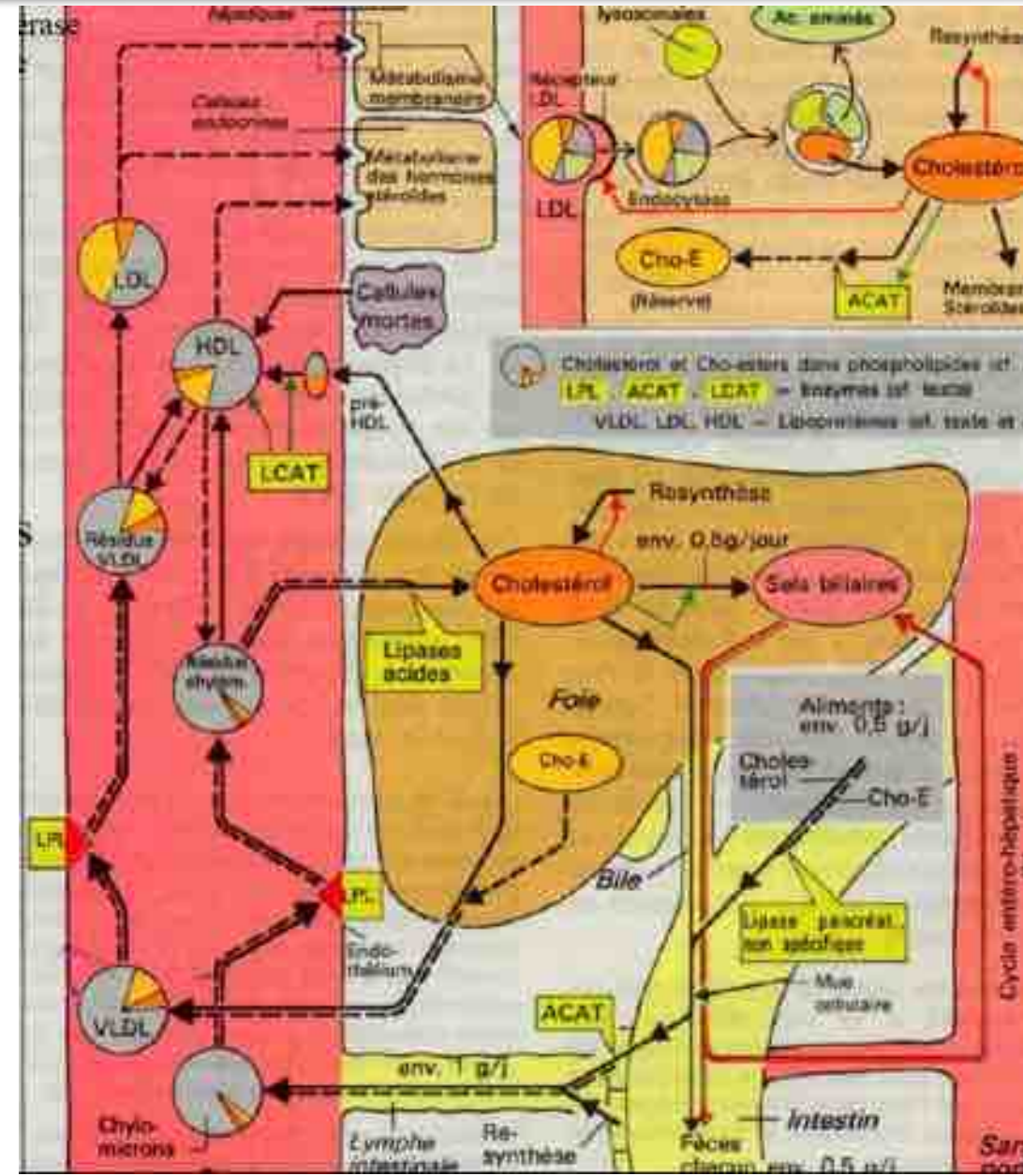
2- Le chylomicron subit l'action d'une enzyme, *la lipoprotéine lipase*, qui hydrolyse les triglycérides et les transforme en une molécule plus petite et moins riche en triglycérides: le remnant (ou " résidu " de chylomicron) qui est reconnu par un récepteur spécifique de **l'apo E** à la membrane des hépatocytes, et est catabolisé à ce niveau

3- Dégradation in situ par le foie et remise en circulation sous la forme de **HDL** et de **VLDL**, Les autres subissent l'action de la *lipase hépatique* qui les transforme en **LDL**



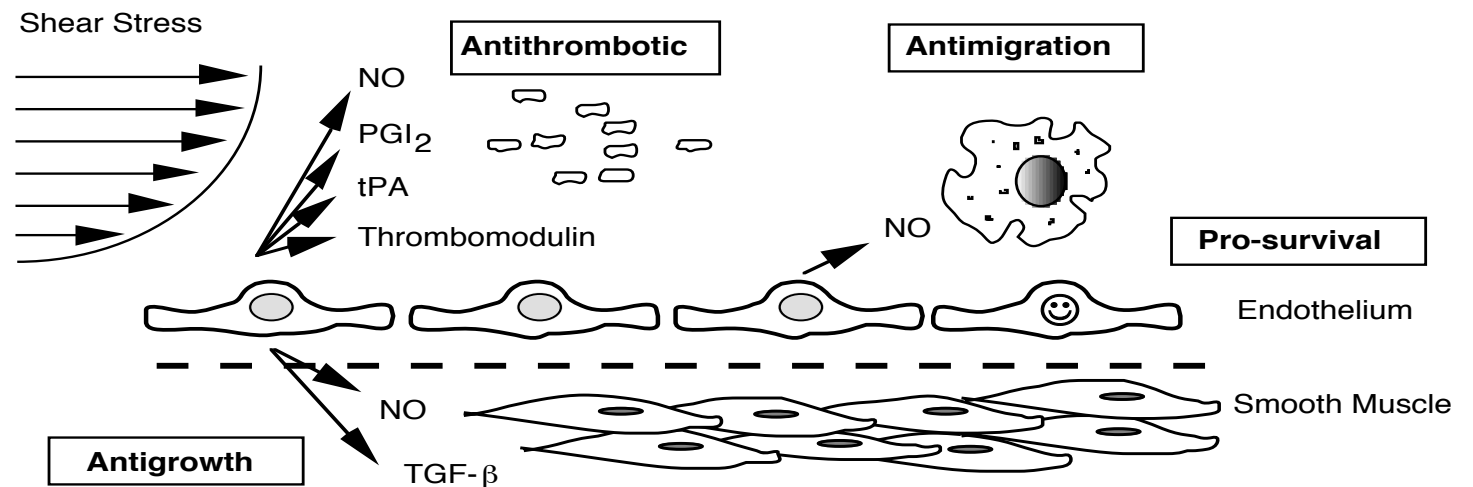
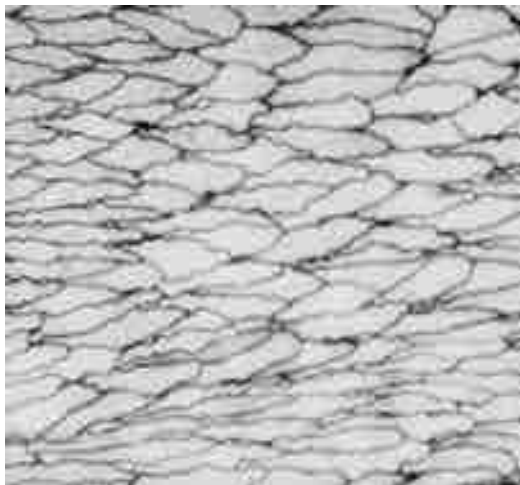
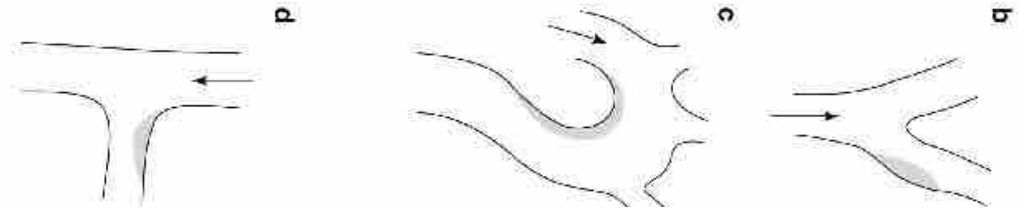
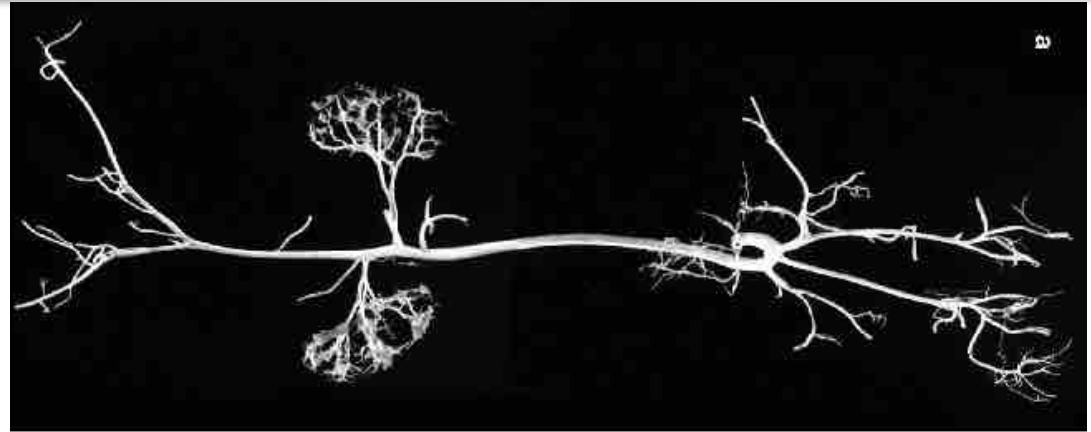
Les **LDL** sont reconnus par le récepteur des **apolipoprotéines B/E**, situé au niveau de la membrane des hépatocytes et des autres cellules périphériques. Les LDL se fixent sur ce récepteur, sont internalisées avec ce récepteur, et subissent toute une suite de réactions aboutissant au dépôt intracellulaire de cholestérol libre. Cela a pour conséquence de réprimer la synthèse intracellulaire de cholestérol.

Les **HDL** sont avant tout synthétisées par le foie, mais proviennent également en partie de l'hydrolyse directe des lipoprotéines riches en triglycérides (chylomicrons et VLDL). Elles vont capter le cholestérol libre au niveau de la membrane plasmique des cellules périphériques et le ramènent au foie où il sera catabolisé en acides biliaires et éliminé par le cycle entéro-hépatique.

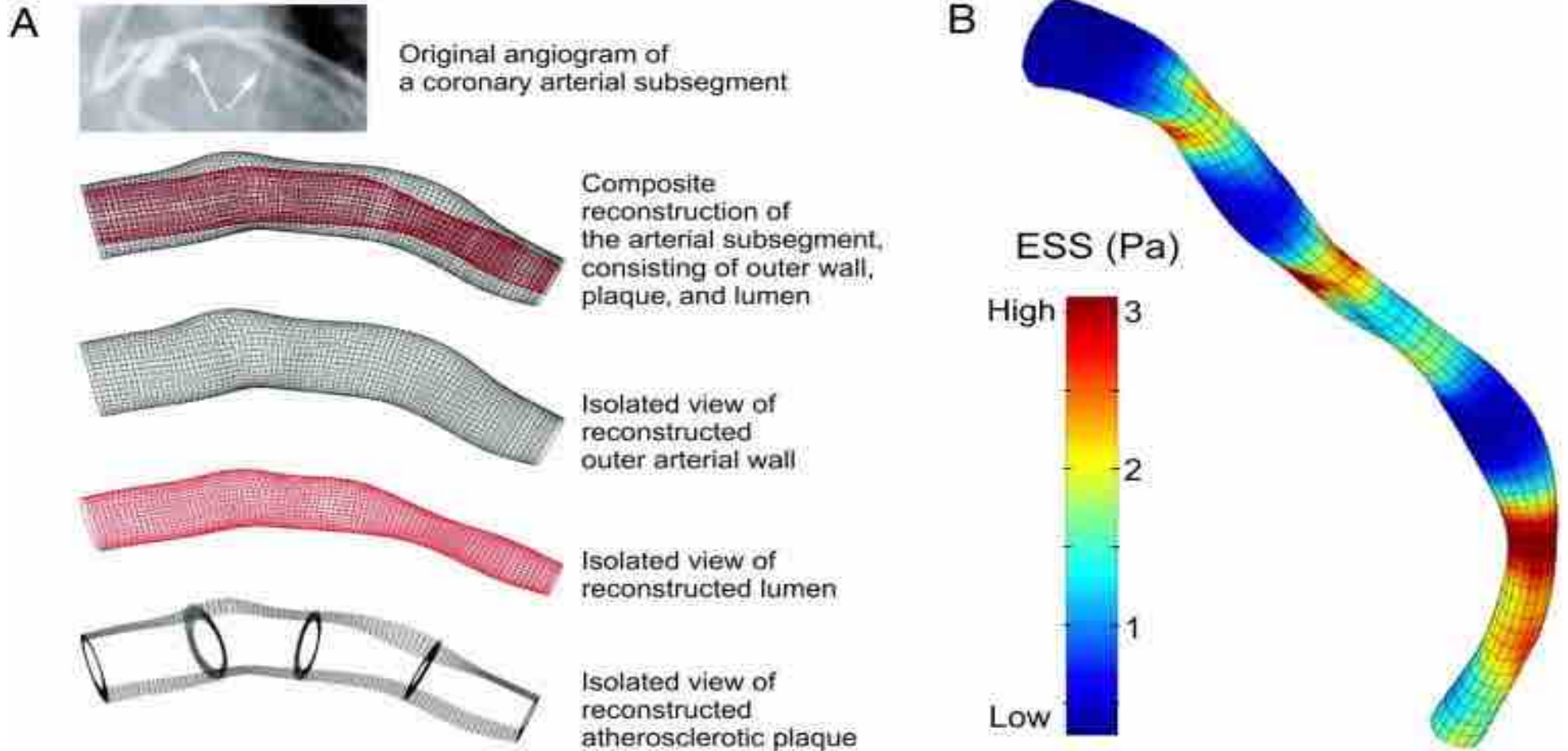


# II- Les différentes étapes de formation de la plaque d'athérome

Site préférentiel pour le développement des plaques

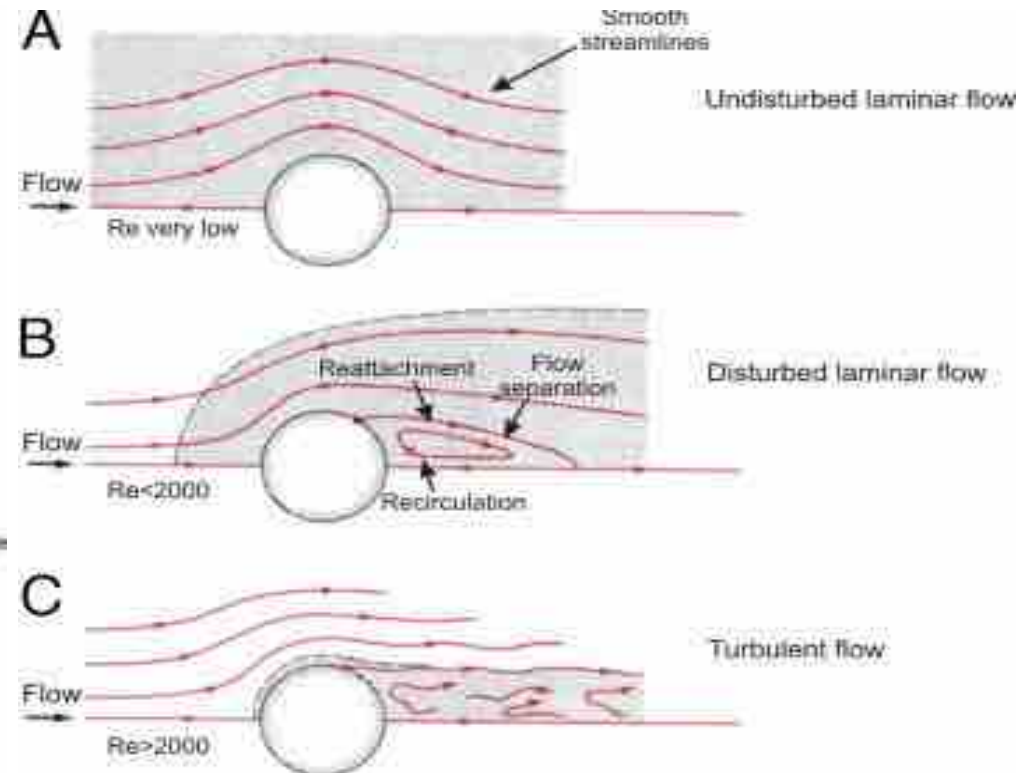
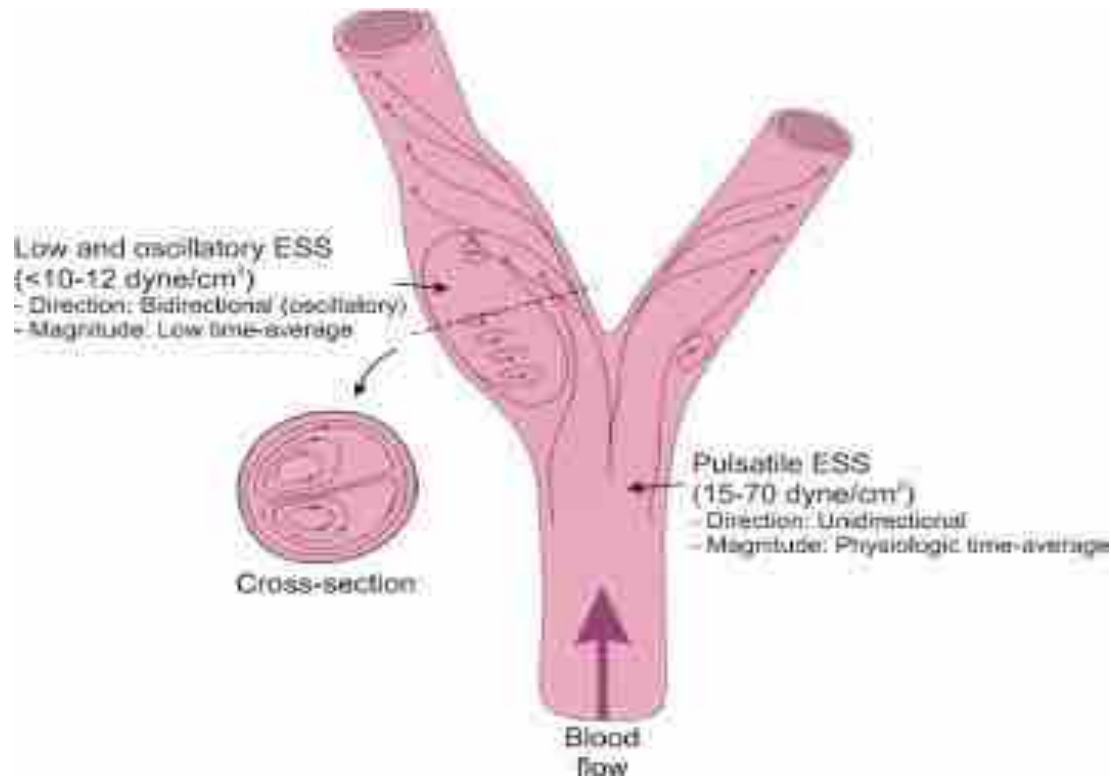


## II- Les différentes étapes de formation de la plaque d'athérome

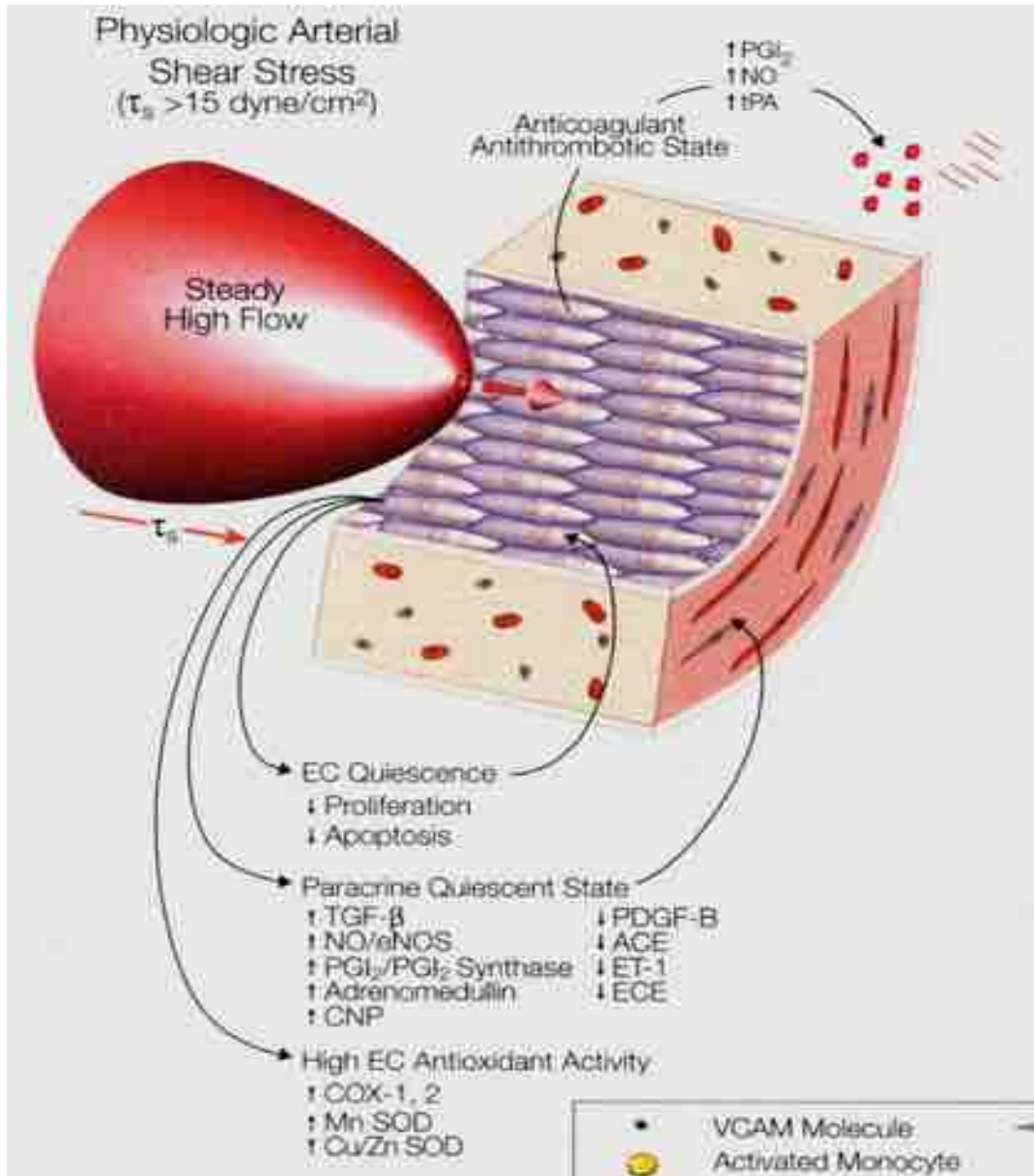


A- Exemple d'un segment coronaire reconstruit en 3D à partir d'un angiogramme

B- Répartition des forces de cisaillement (ESS) endothéliales dans le segment coronaire

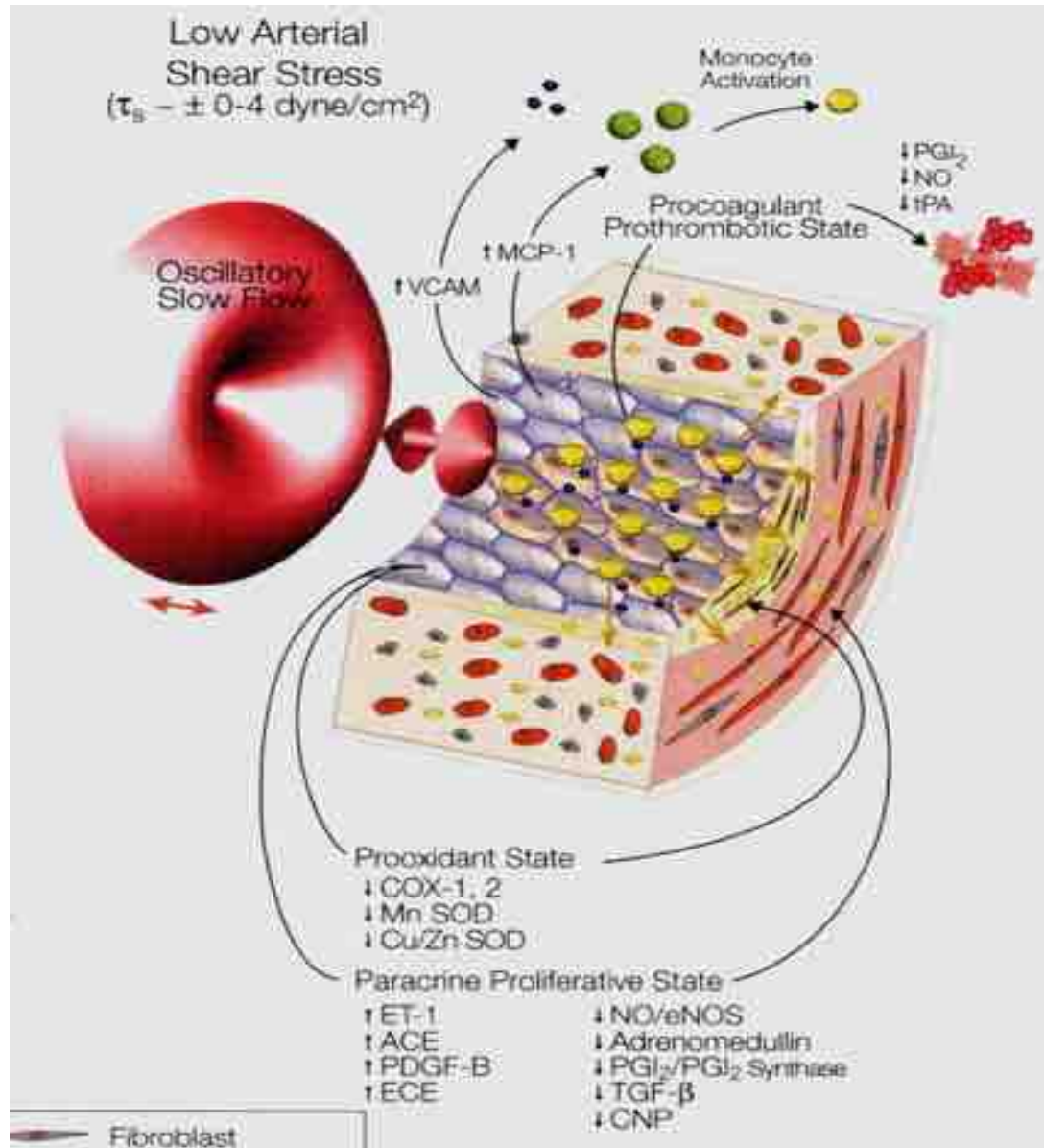


Modification des forces de cisaillement (ESS) endothéliales dans le segment vasculaire: en fonction de l'architecture de l'arbre vasculaire et du débit de perfusion



**Le shear stress physiologique (~15-50 dynes/cm<sup>2</sup>) est vasculoprotecteur:**

- Augmente la quiescence endothéliale (Diminue la prolifération)
- Augmente la vasodilatation
- Augmente le status anti-oxydant
- Augmente le status anti-thrombotic et procoagulant



La diminution du shear stress physiologique ( $< 6$  dynes/cm<sup>2</sup>) est athérogénique:

- Augmente prolifération et migration cellulaire
- Expression de molécules d'adhésion vasculaires, cytokines, mitogènes
- Recrutement et activation des monocytes
- Augmente le status pro-thrombotique et pro-coagulant
- Oxydation locale



### Infiltration et rétention de lipoprotéines athérogènes

Rôles des LDL et des lipides athérogènes dans l'athérosclérose = Particules contiennent ApoB100+ cholestérol en proportion différentes (LDL, VLDL)

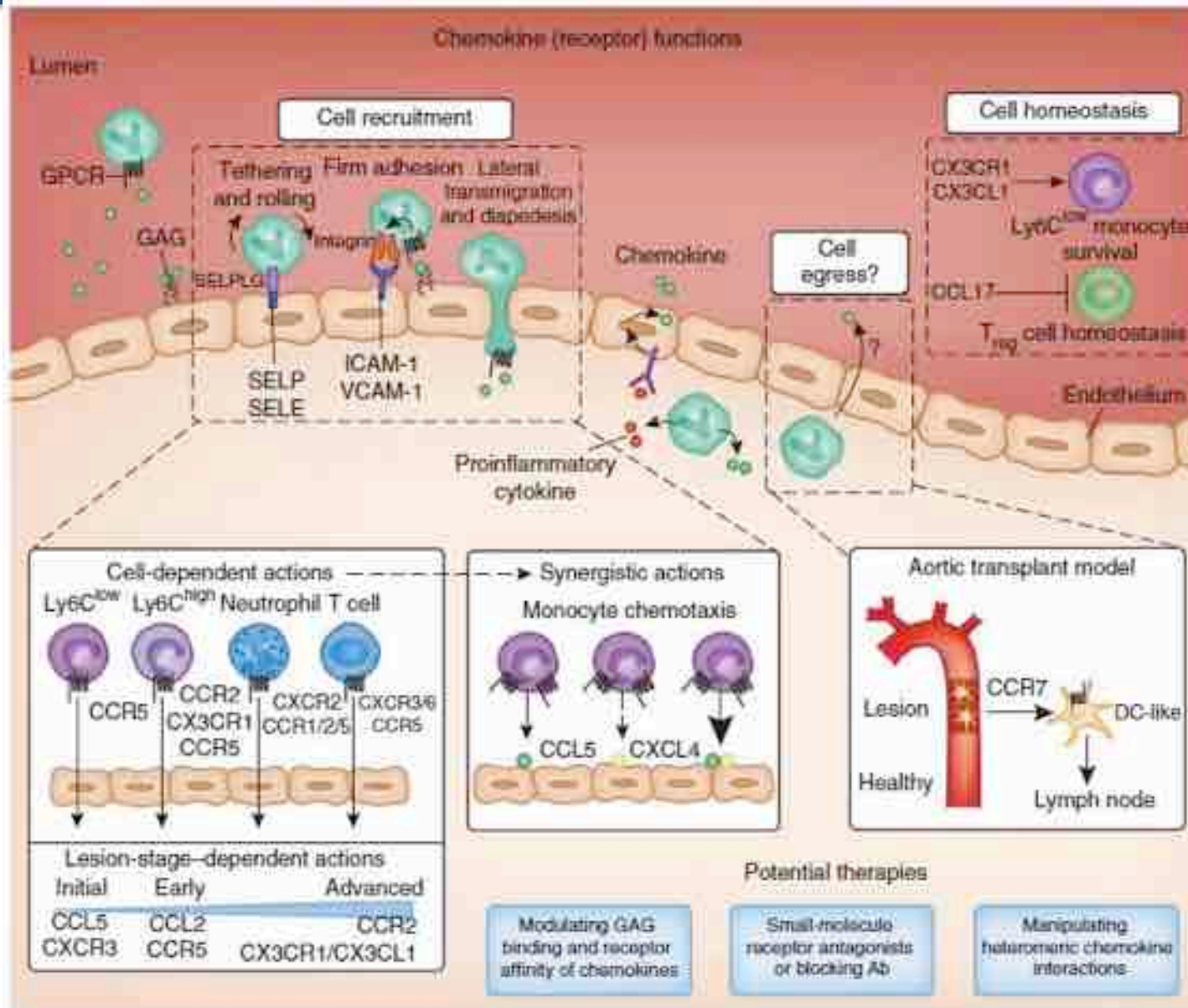
LDL par pinocytose (cavéole, transcytose) passent dans le compartiment extravasculaire:

- Interaction entre les protéoglycanes de la MEC et les régions basiques de l'Apo B100
- Action de la lipoprotéine lipase qui exerce une fonction de bridging entre les particules de LDL

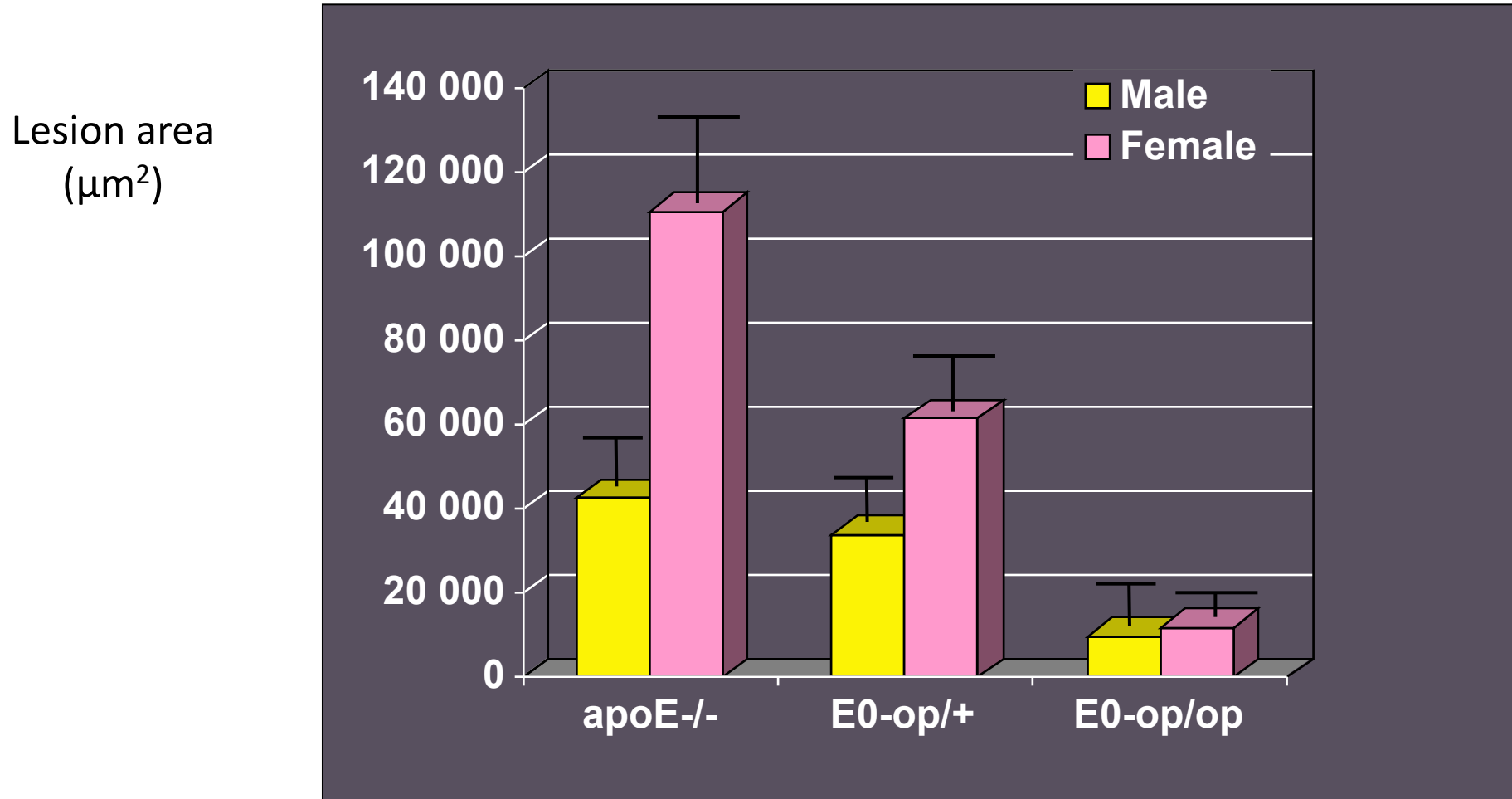
Augmentation du transfert de LDL à travers la paroi:

- Augmentation perméabilité des cellules endo
- Diminution perméabilité de la média (protéoglycanes ou collagène qui fixent les LDL)
- Hypercholestérolémie avec ou sans hypertriglycémie
- Facteurs hémodynamiques: activation endothélium, stress oxydatif

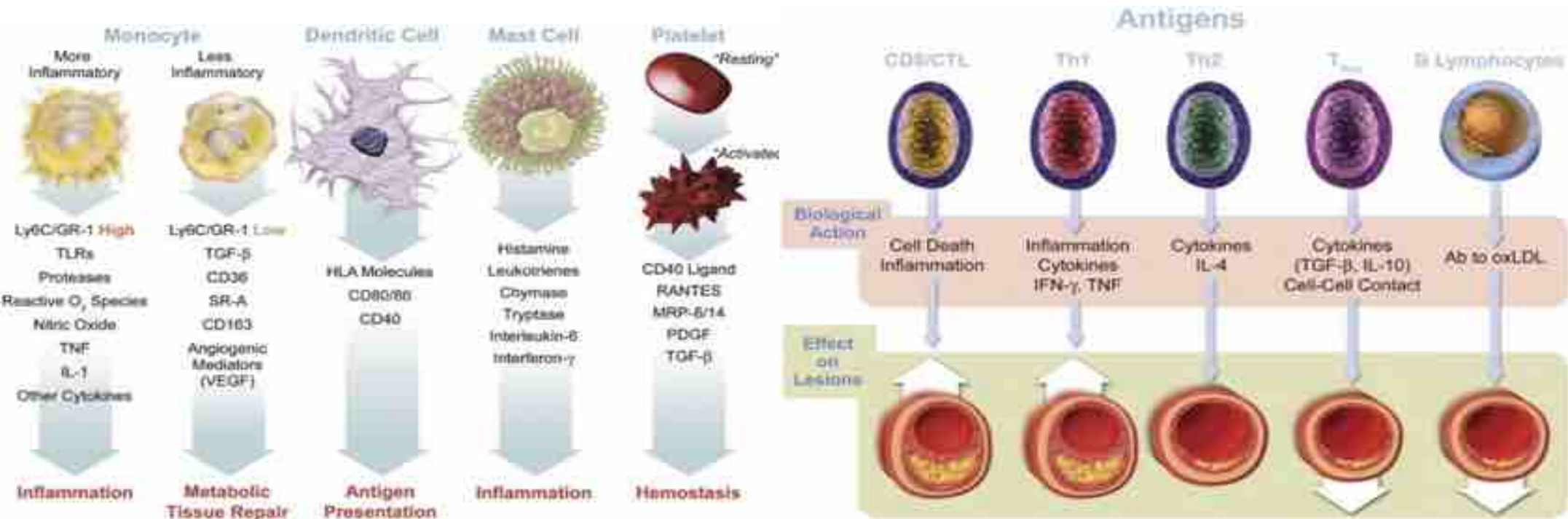
# II- C Activation de la réaction inflammatoire



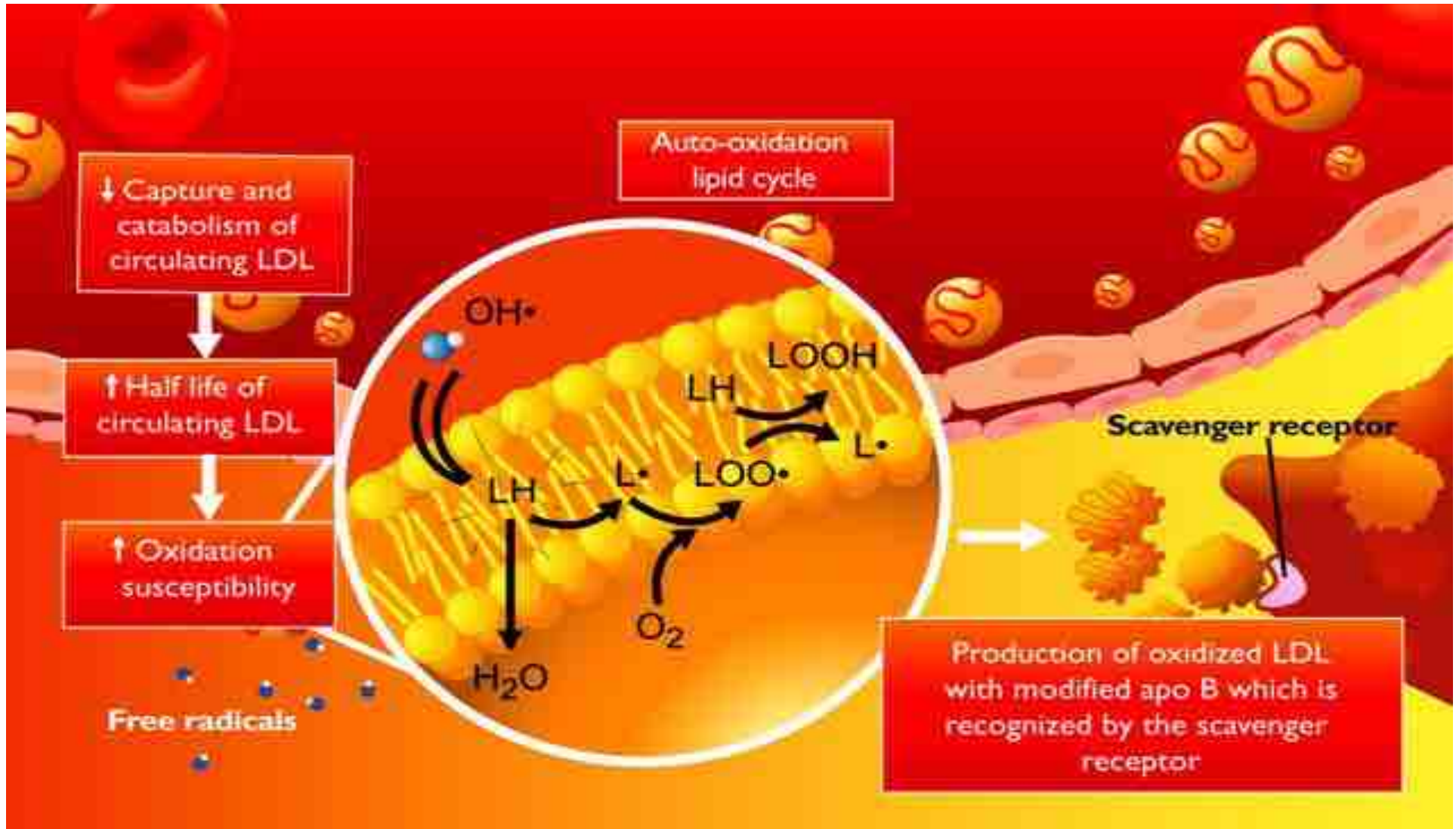
Taille des plaques aortiques in op/op-apoE<sup>-/-</sup> mice deficient in M-CSF (Monocyte-Colony Stimulating factor)



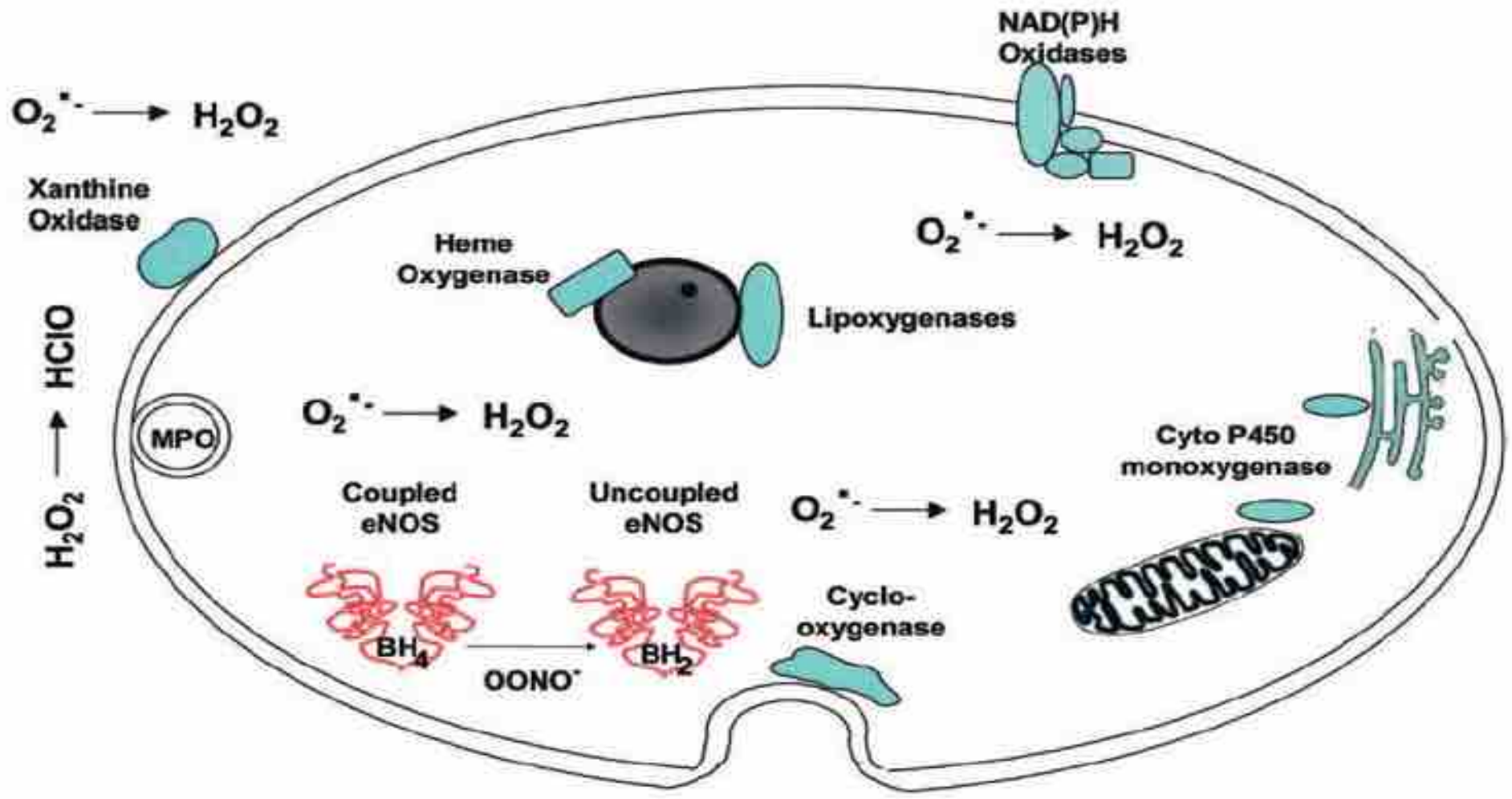
# II- C Activation de la réaction inflammatoire



## - Oxydation des LDL:

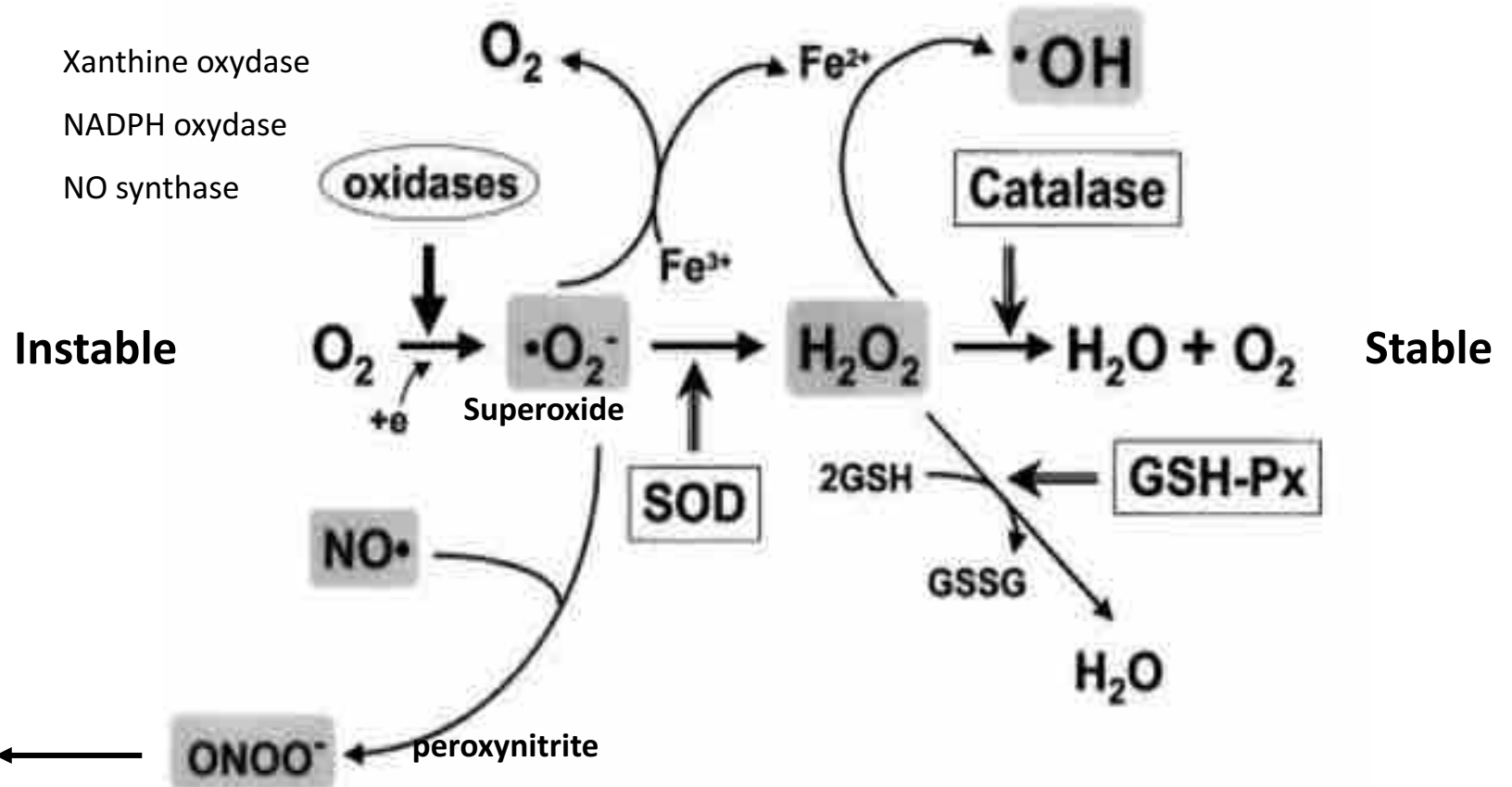


## Les enzymes du stress oxydant



## Les radicaux libres de l'oxygène

Xanthine oxydase  
NADPH oxydase  
NO synthase

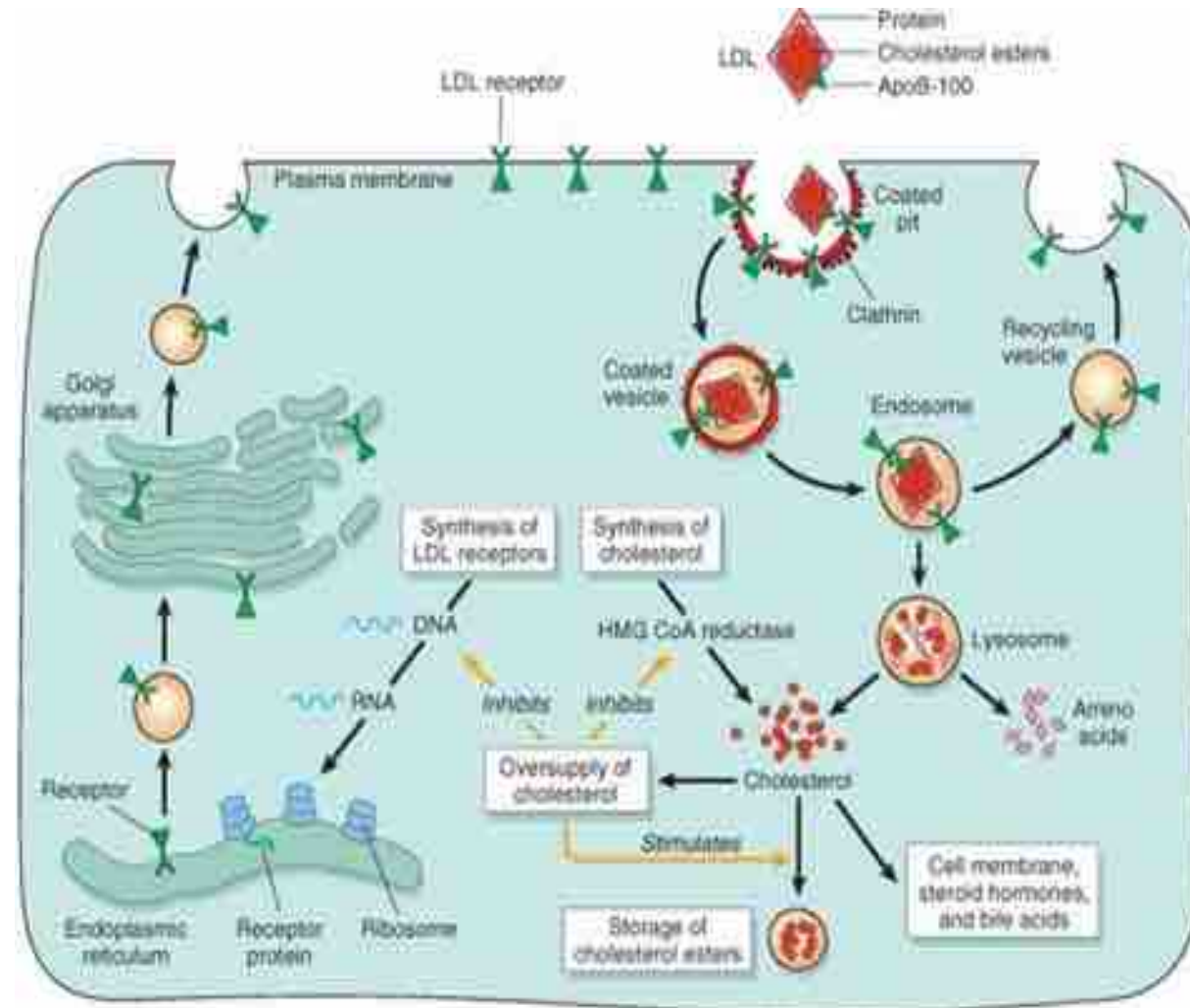


## Oxydation des LDL et transformation des macrophages en cellules spumeuses

Interaction LDL/R-LDL entraîne:

- l'internalisation du LDL, sa dégradation et sa transformation en cholestérol
- L'internalisation du R-LDL et son recyclage à la membrane

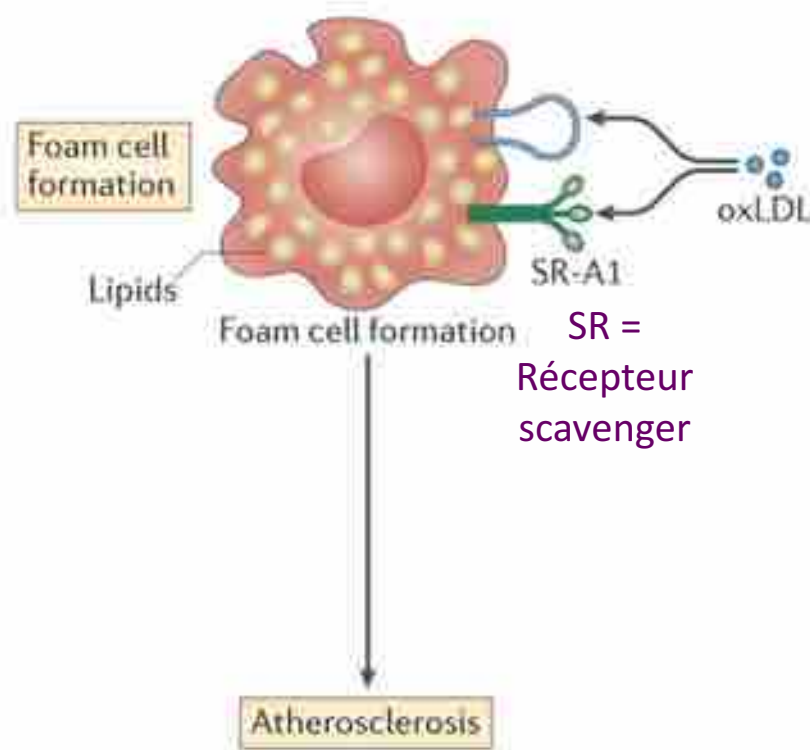
Si le taux de cholestérol intracellulaire augmente, la synthèse des R-LDL intracellulaire et la synthèse de cholestérol s'arrêtent





### Oxydation des LDL et transformation des macrophages en cellules spumeuses

#### Cellule spumeuse (foam cell)



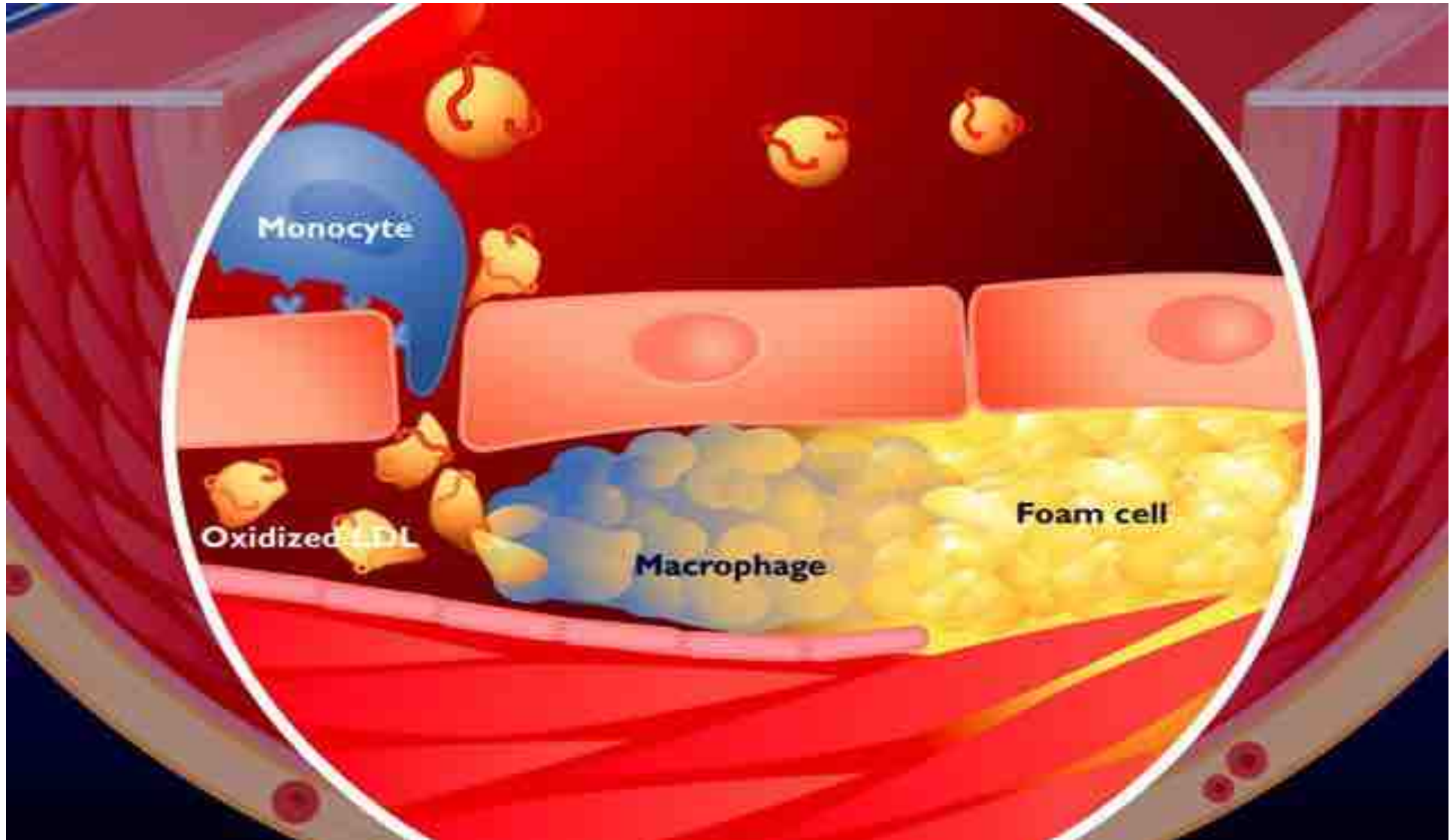
Malondialdéhyde  
Radicaux libres de l'oxygène  
Fumée de cigarettes

oxLDL ne sont pas reconnus par les R-LDL mais par des récepteurs scavenger (éboueurs)

Les scavenger récepteurs (SR-AI, SR-AII, CD36, CD68) ne sont pas sous le contrôle négatif de la [cholestérol] intracellulaire

Très forte accumulation de cholestérol dans les macrophages

Les macrophages internalisent de grandes quantités de LDL-oxydées et se transforment alors en cellules spumeuses

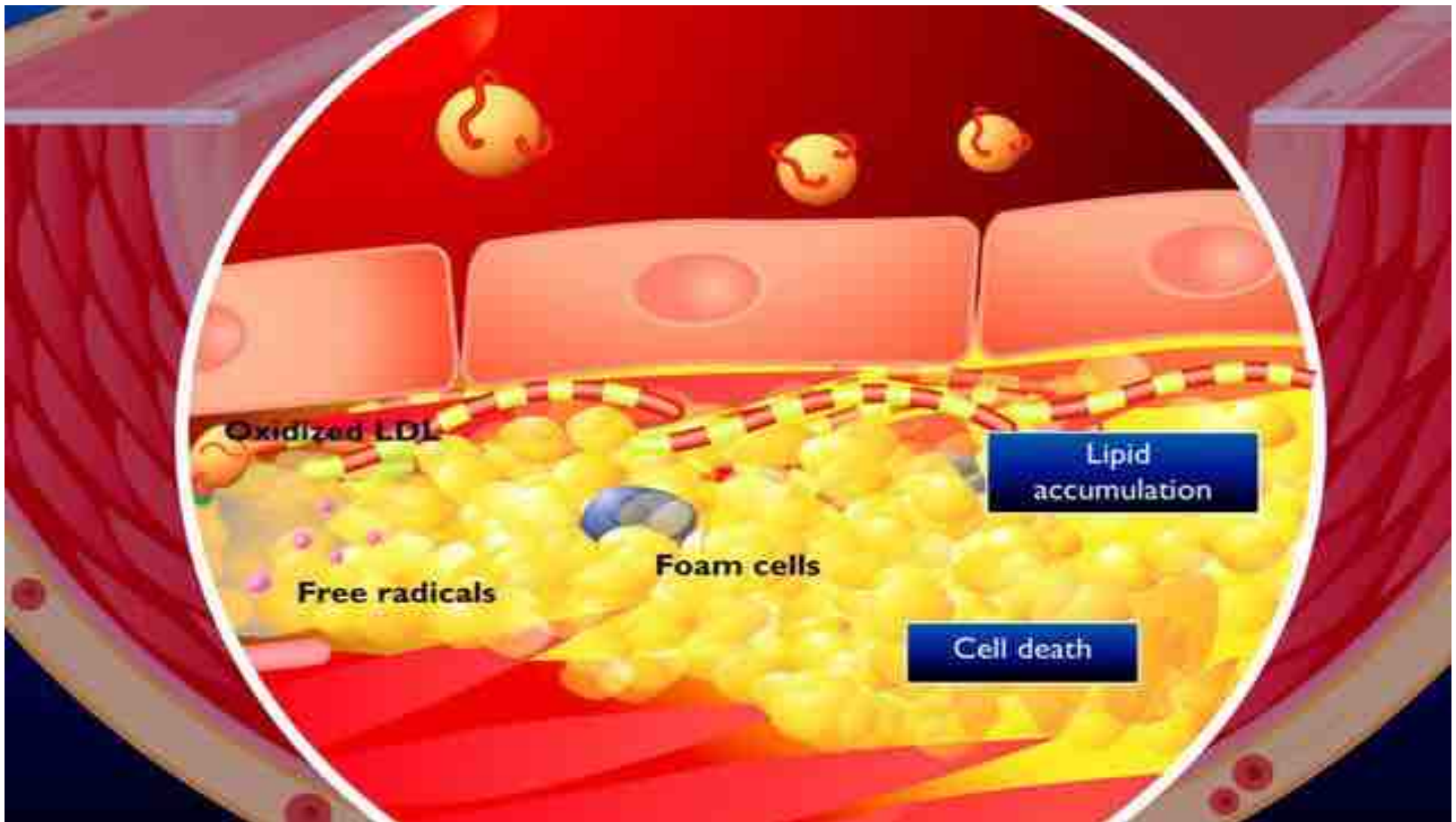


### Autres modes de captation des LDL par les macrophages

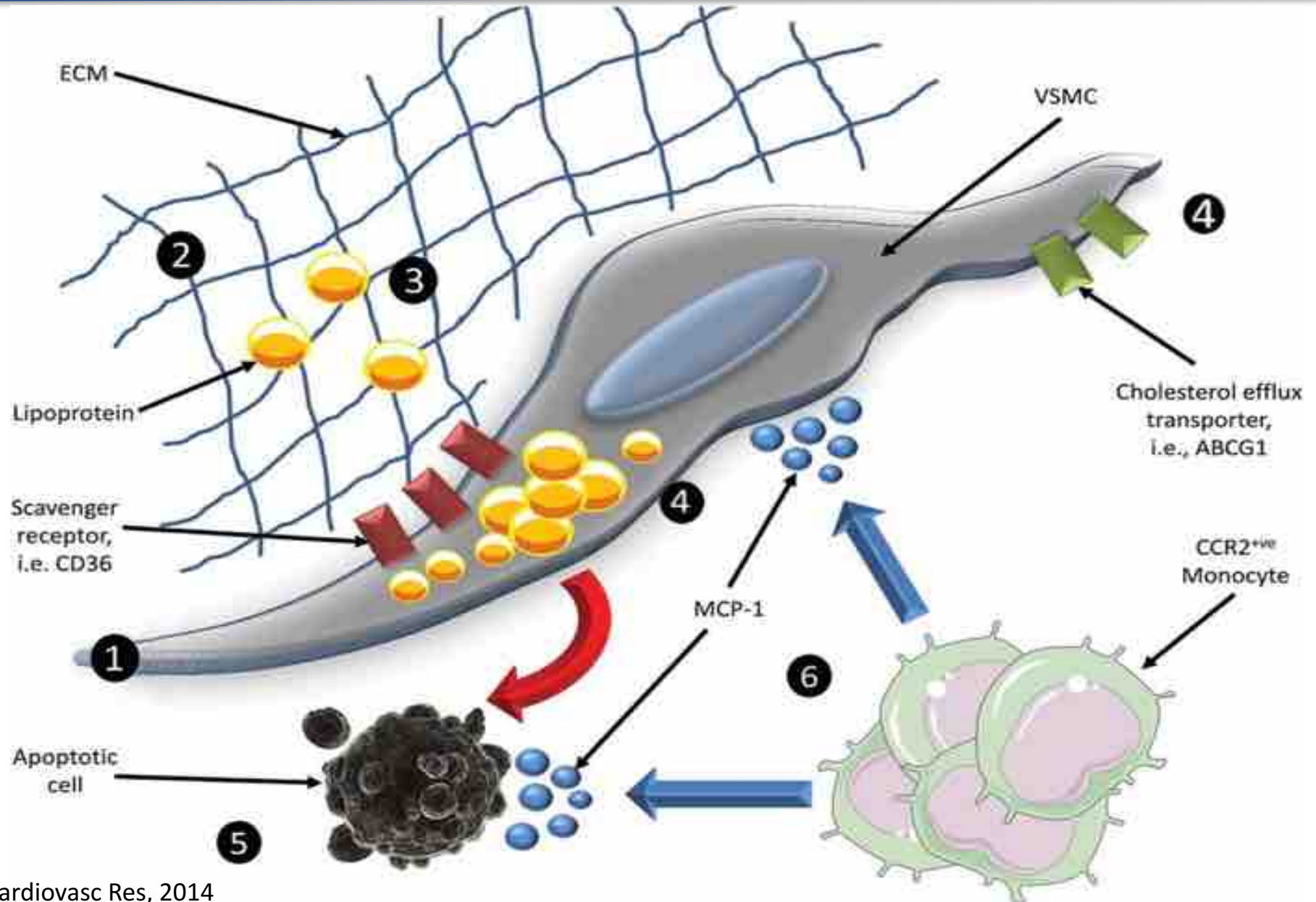
- **Phagocytose:** les macrophages reconnaissent LDL+GAG des macrophages devenus spumeux = amplification
- **Complexes immuns:** Auto-anticorps dirigés contre les résidus Lysine conjugués à des fragments d'acide gras produits in vivo par les processus oxydatifs. Ces auto-anticorps pourraient reconnaître des LDL faiblement oxydés et former un complexe immun qui serait alors capté avec une forte affinité par le récepteur du fragment FC des IgG présents sur les macrophages

Apoptose des macrophages

Apoptose des CML devenues spumeuses



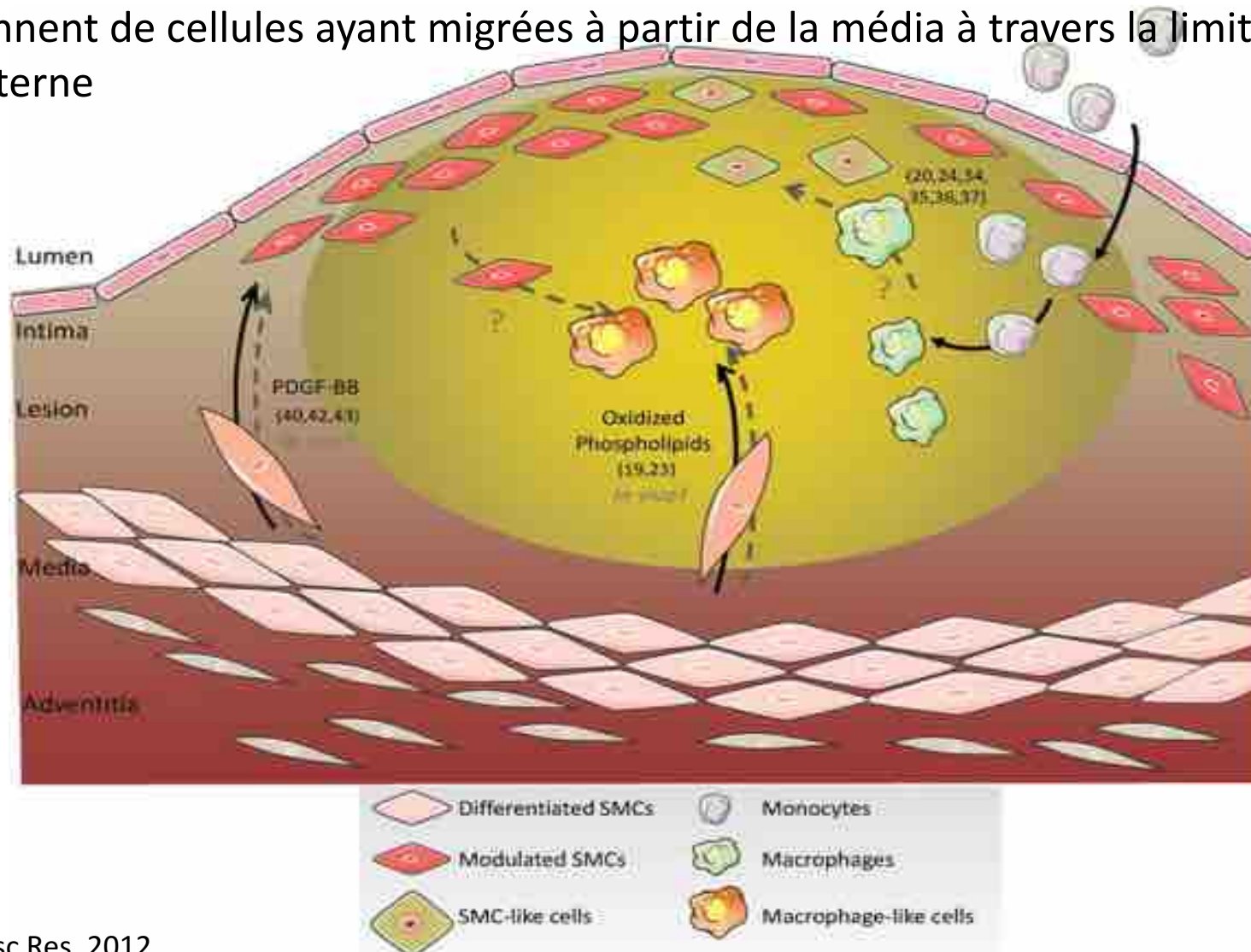
# Transformation des cellules musculaires lisses en cellules spumeuses

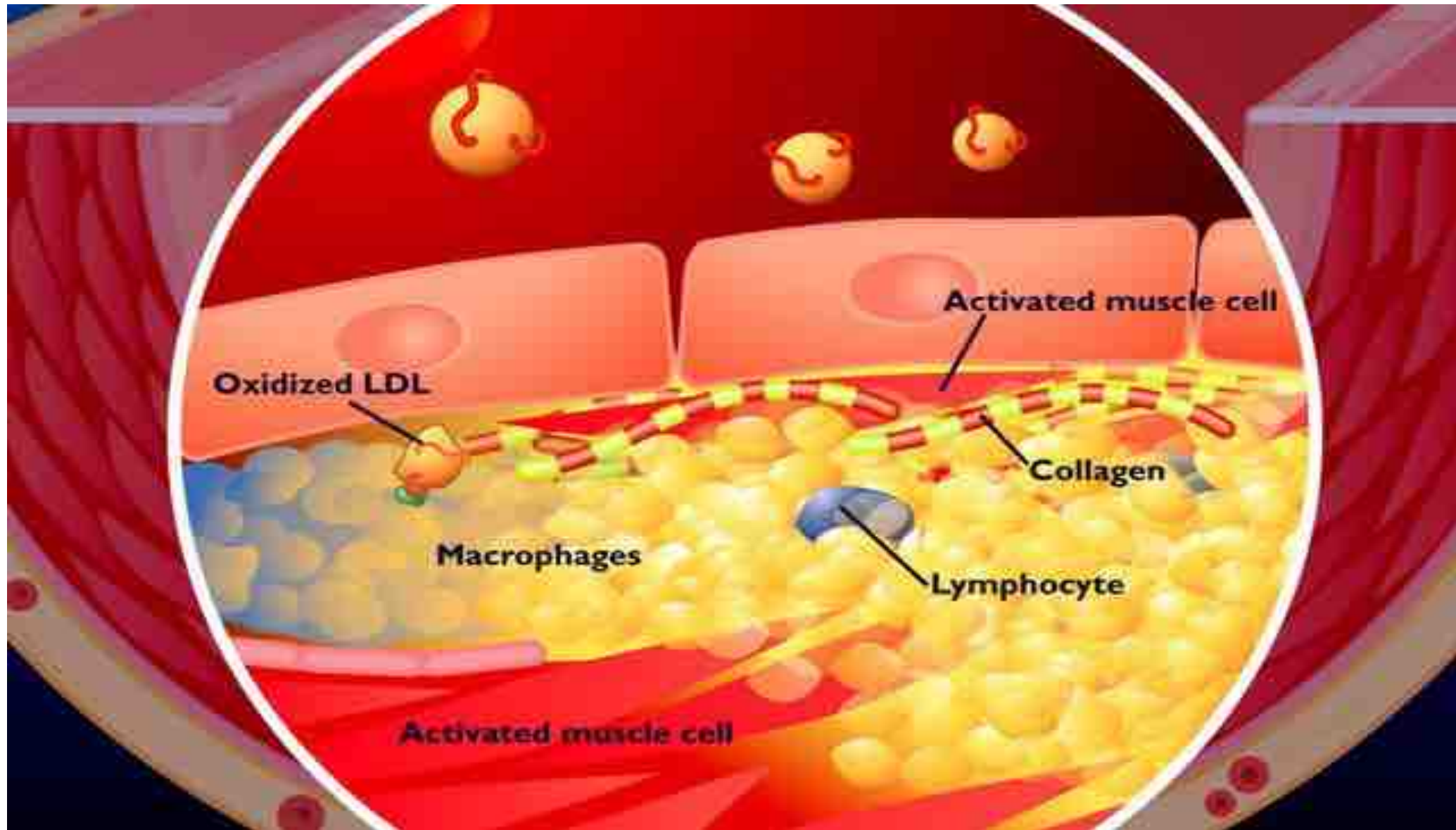


## II- F Formation de la chappe fibreuse

LDL oxydés: migration et prolifération des CML qui acquièrent un phénotype sécrétoire et synthétise du collagène = **chappe fibreuse**

CML proviennent de cellules ayant migrées à partir de la média à travers la limitante élastique interne





Manifestations cliniques de la maladie sont essentiellement dues à la **formation d'un thrombus** obstruant la lumière artérielle qui se développe au contact de la plaque lorsque **l'endothélium est dénudé** (érosion superficielle, 40% des cas) ou lorsque **la plaque s'est rompue** (rupture profonde 60% des cas)

Plaque instable ou vulnérable = plaque hautement susceptible de subir l'un de ces deux évènements

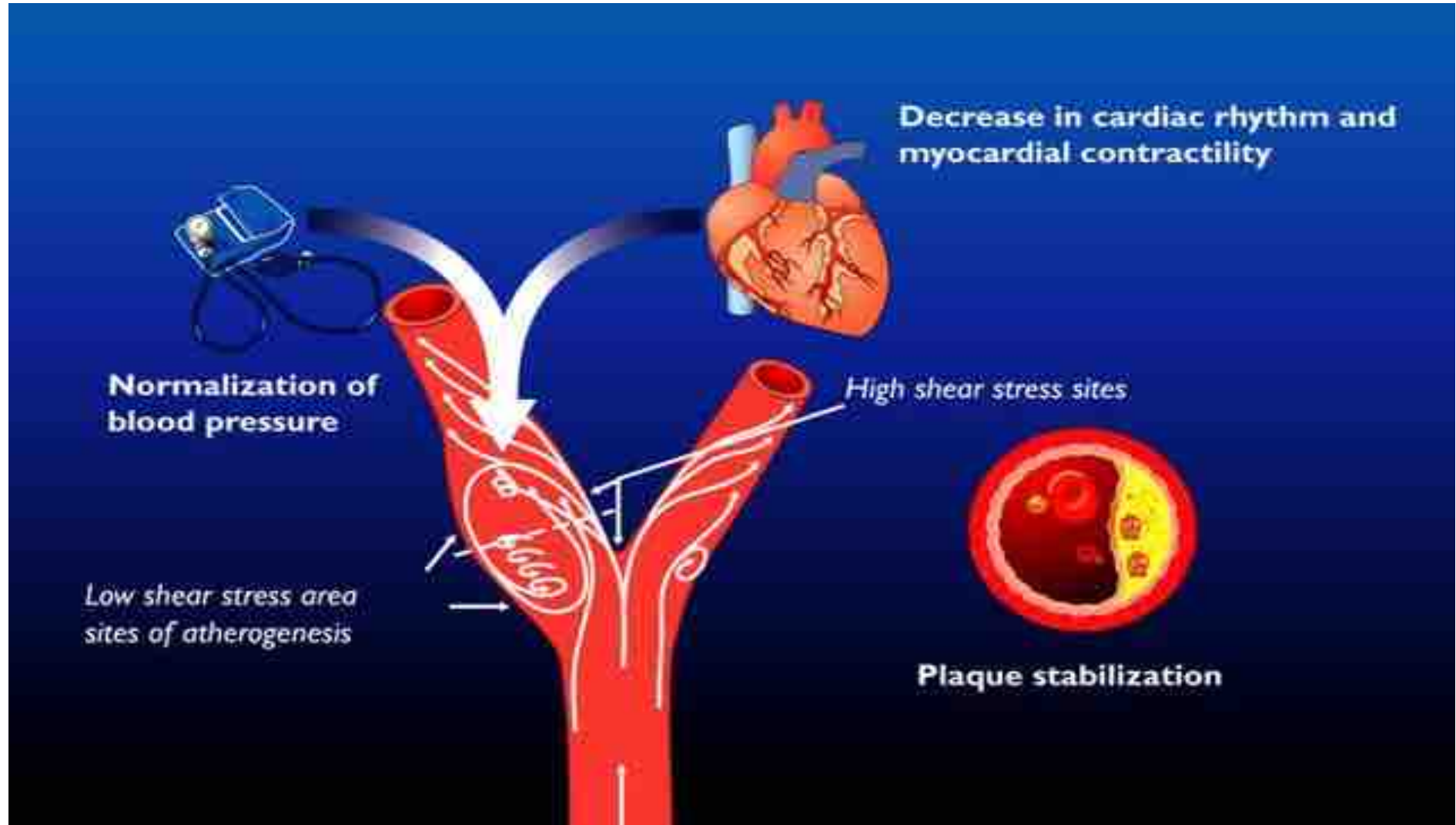
**Facteurs extrinsèques**

**Facteurs intrinsèques**



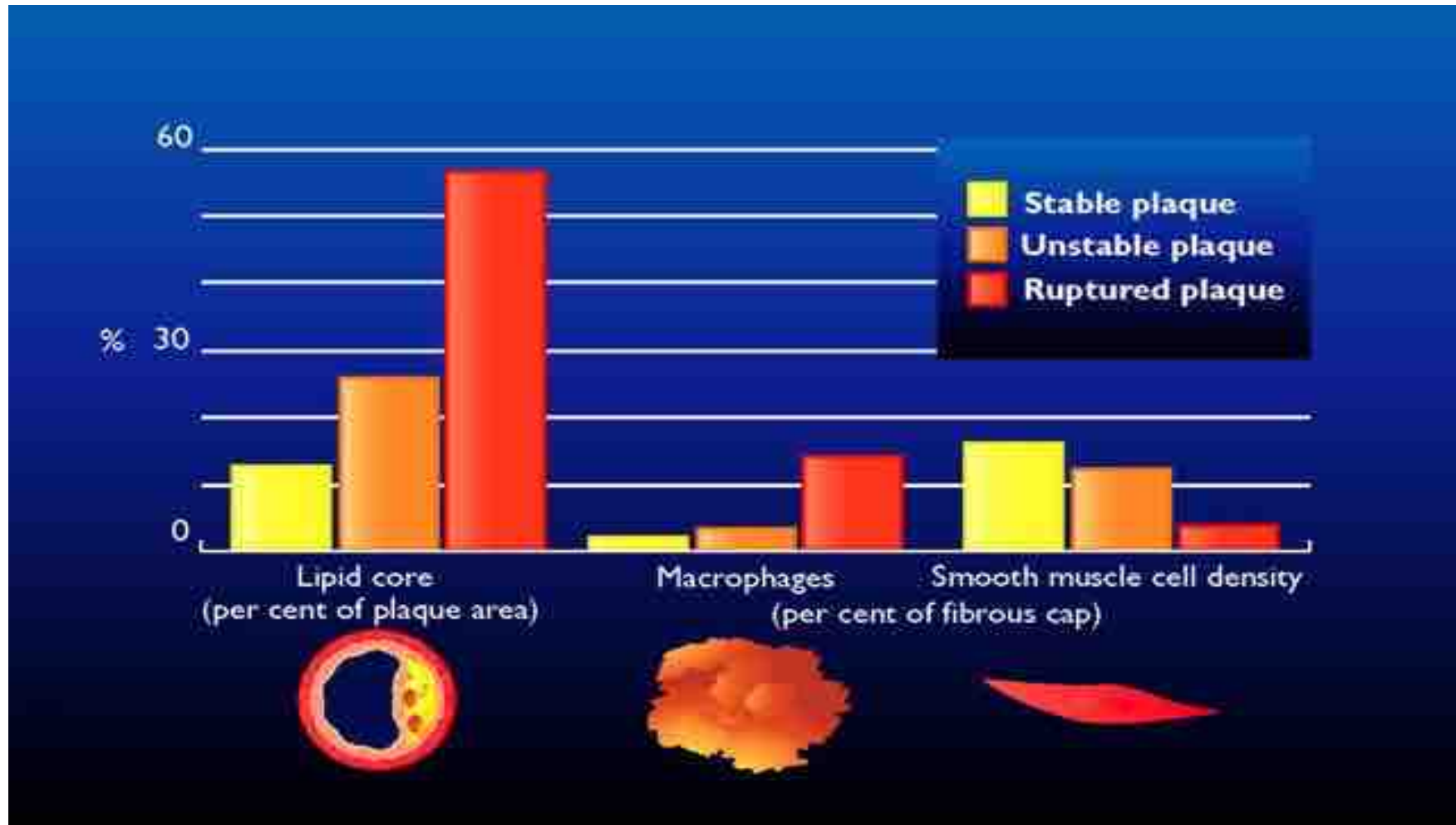
## Facteurs extrinsèques:

- contraintes de cisaillement
- contraintes circonférentielles



## Facteurs intrinsèques:

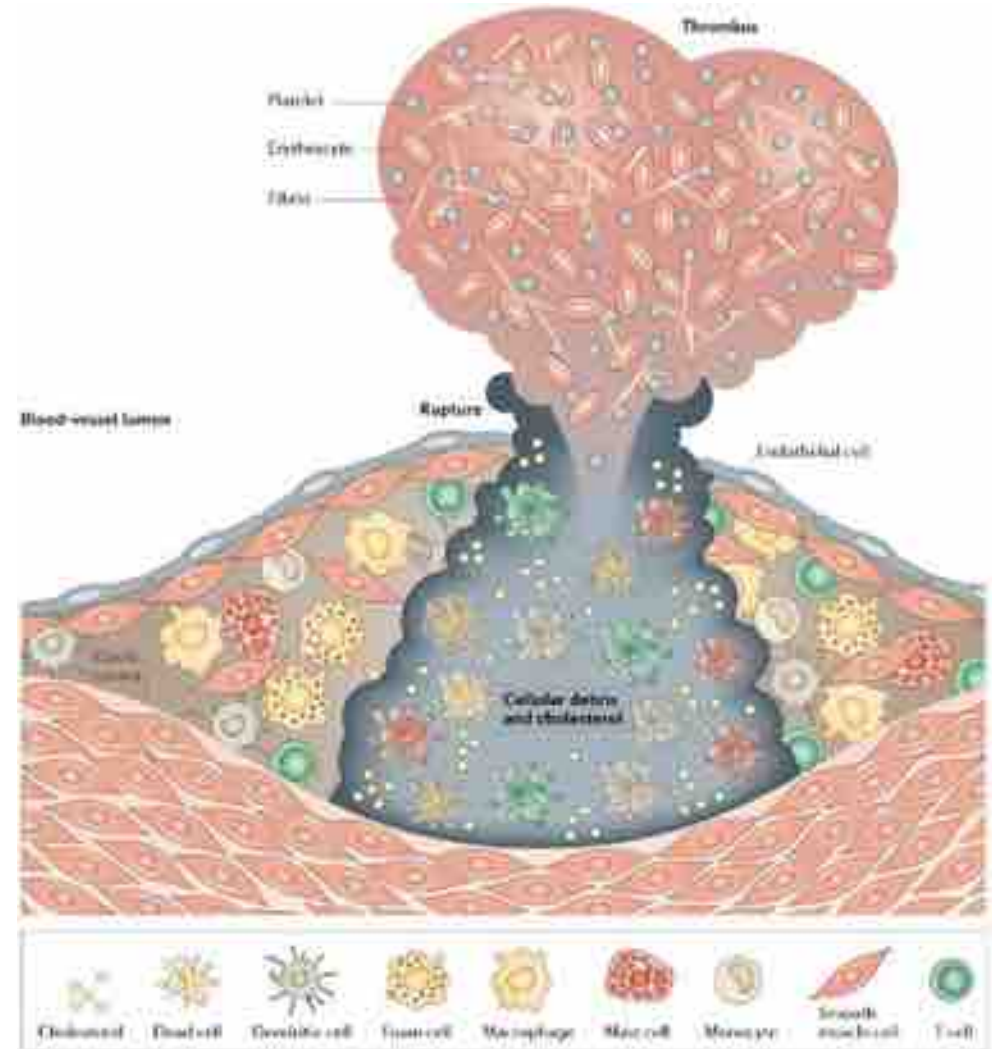
- Contenu en lipides: diminue résistance physique de la plaque
- Contenu en CML: chape fibreuse solide, stabilisation
- Contenu en collagène



Complication des plaques qui présentent un noyau lipidique occupant 40% du volume total avec une chape fibreuse fine riche en macrophages et pauvre en CML

Fréquente chez l'homme, les hypercholestérolémiques, stress physique ou psychique

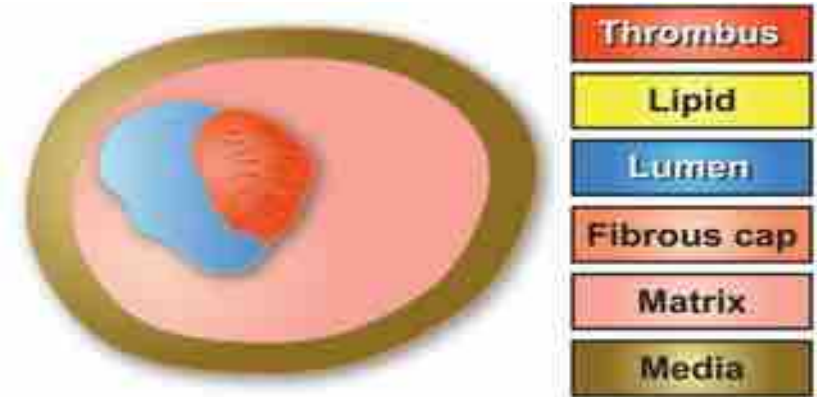
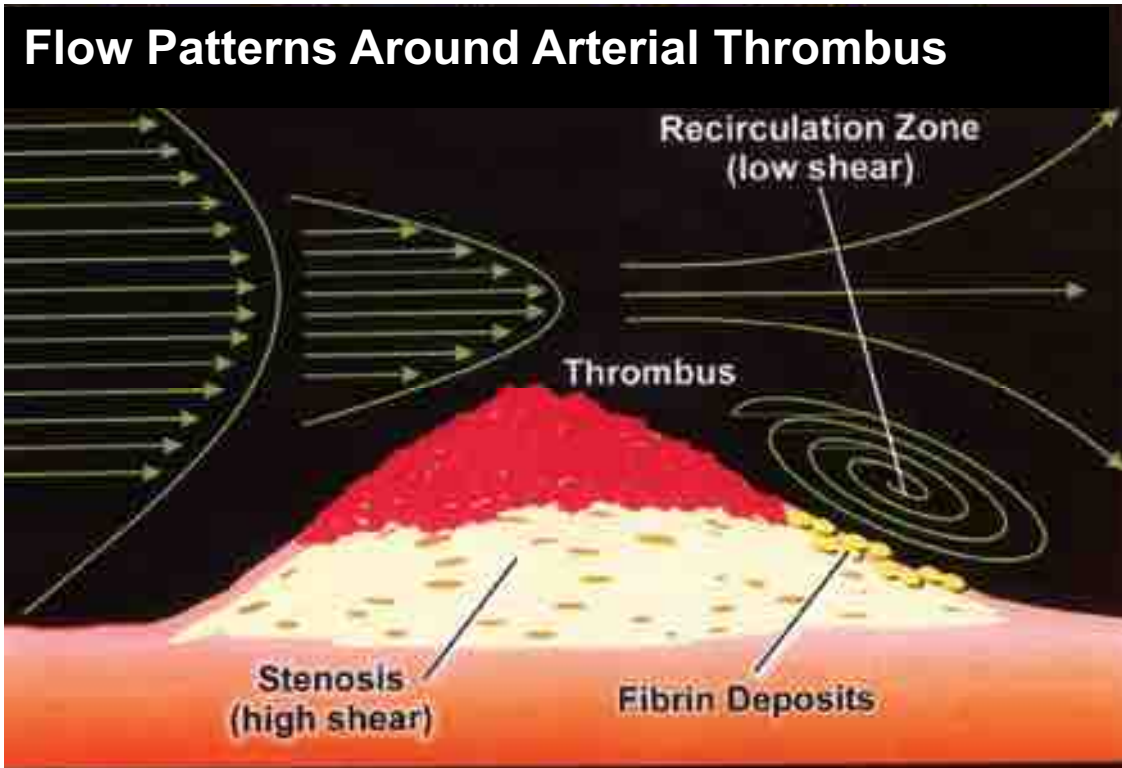
Rôle de l'inflammation: Apoptose, MMPs, Diminution des propriétés anti-thrombotiques des cellules endothéliales, Activation du facteur tissulaire



Complication fréquente chez la femme, les fumeurs et les diabétiques

- Adhésion et agrégation plaquettaire
- Pauvreté en héparan sulfate du tissu conjonctif sous-jacent et sa richesse en PF4
- Apoptose des cellules endothéliales: activités pro-adhésives et pro-coagulantes dépendent du flux, maximales où les forces de cisaillement sont basses.

## Flow Patterns Around Arterial Thrombus

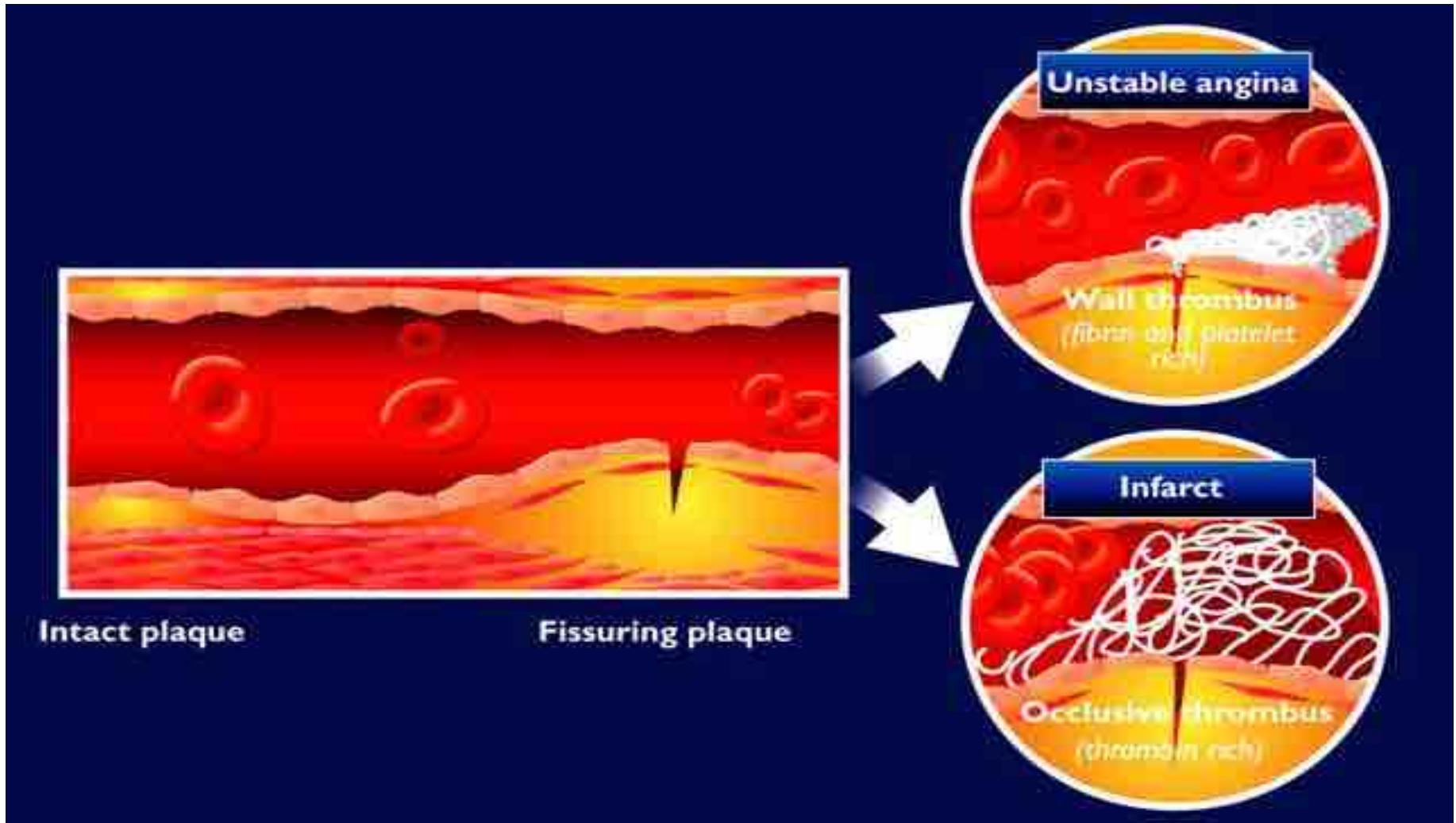


## Plaque erosion

- Lipid poor
- Proteoglycan and glycosaminoglycan rich
- Non-fibrillar collagen breakdown
- Few inflammatory cells
- Endothelial cell apoptosis
- Secondary neutrophil involvement
- Female predominance
- High triglycerides

# IV Complications thromboemboliques de la rupture de la plaque d'athérome

Principales manifestations cliniques: syndrômes coronaires aigus (infarctus du myocarde, angor instable, mort subite), les accidents vasculaires cérébraux ischémiques et les ischémies aiguës des membres inférieurs



## A- Définitions

L' **hémostasie** est le processus physiologique qui regroupe l' ensemble des phénomènes destinés à limiter les pertes sanguines au niveau des brèches vasculaires. Deux phénomènes:

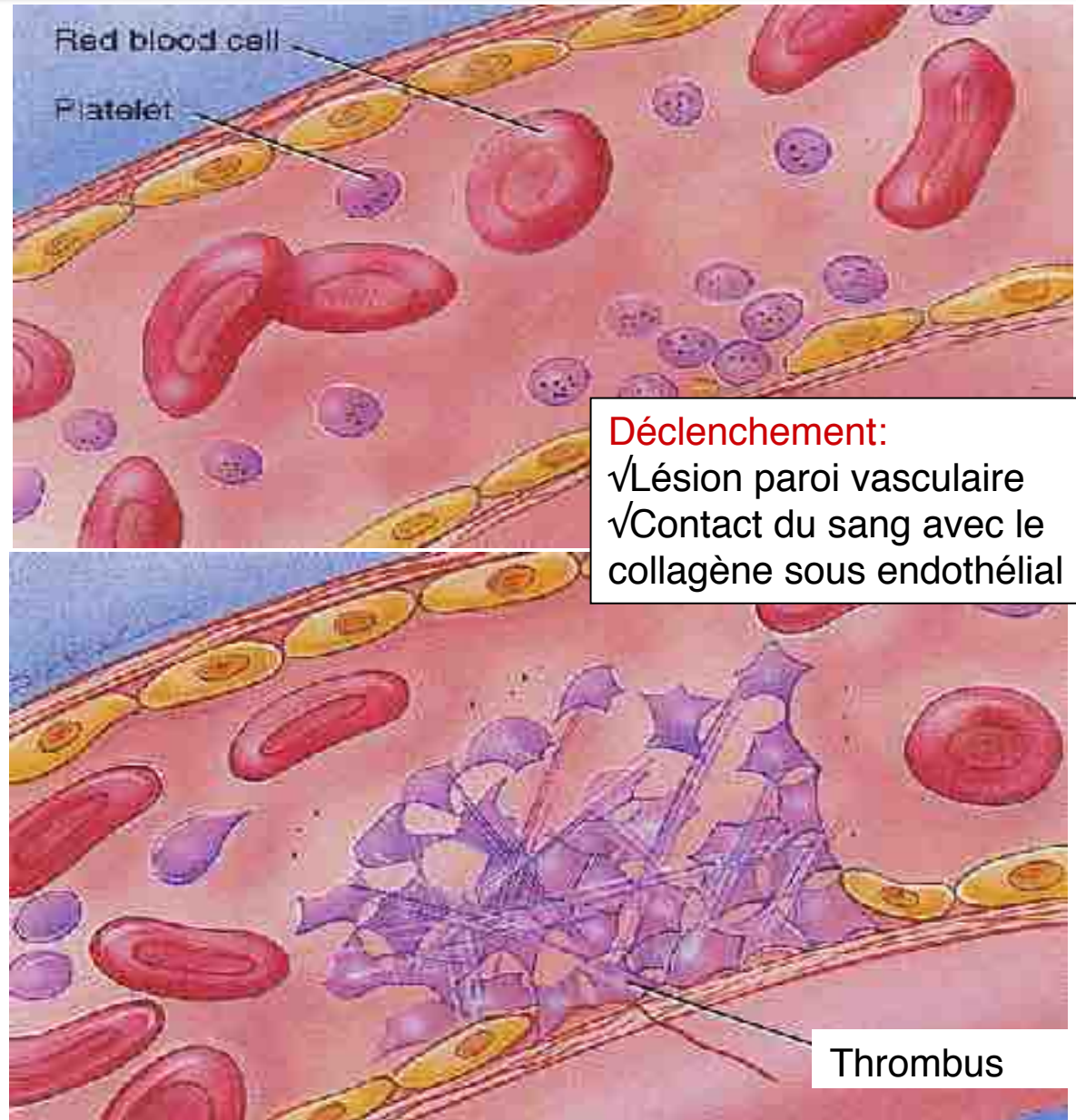
Le processus de **coagulation** aboutit à la formation du caillot ou thrombus au niveau de la brèche vasculaire

Le processus de **fibrinolyse**, qui se met en place dès la formation du thrombus, permettra ensuite la redissolution du caillot et la reperméabilisation du vaisseau.

La coagulation et la fibrinolyse sont le fruit d' un équilibre entre des activateurs et des inhibiteurs, dont la rupture peut être responsable, selon le sens de l' infléchissement, d' hémorragies ou de thromboses

## La coagulation (hémostasé primaire et secondaire)

L'activation locale de la coagulation conduit à la formation de **thrombine**, puis de **fibrine** et enfin à la formation du **thrombus hémostatique**, c'est à dire d'un réseau de fibrine qui enserme l'amas de plaquettes fixées sur la brèche vasculaire. Le thrombus comble la brèche, arrête le saignement et permet à la cicatrisation de prendre place.



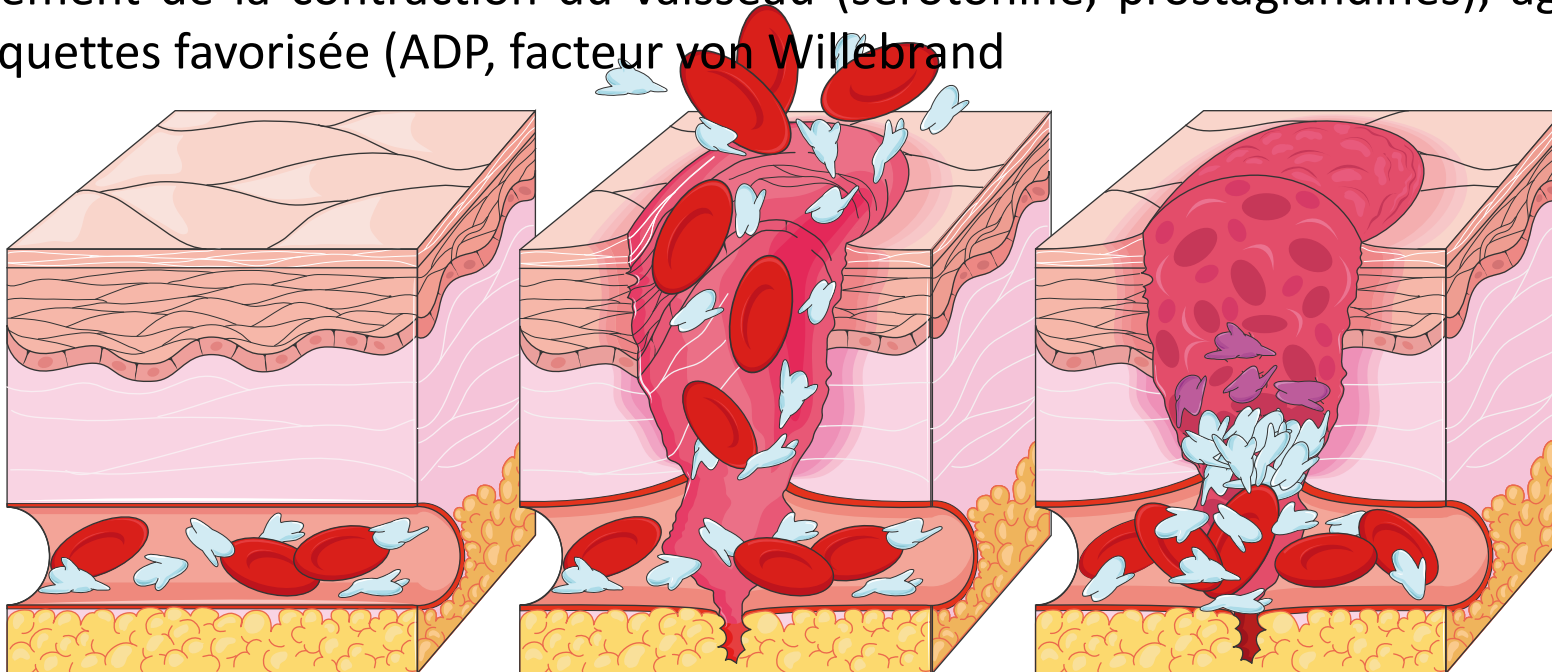
## Hémostase primaire

Formation du clou plaquettaire (thrombus blanc)

√**Rôles**: Colmatage de la brèche + Arrêt saignement (microvaisseaux superficiels)

√**Mécanismes**: **Temps vasculaire**: vasoconstriction réflexe, ralentissement du débit, interactions plaquettes et sous endothélium favorisées

**Temps plaquettaire**: Activation des plaquettes (dégranulation), renforcement de la contraction du vaisseau (sérotonine, prostaglandines), agrégation des plaquettes favorisée (ADP, facteur von Willebrand)

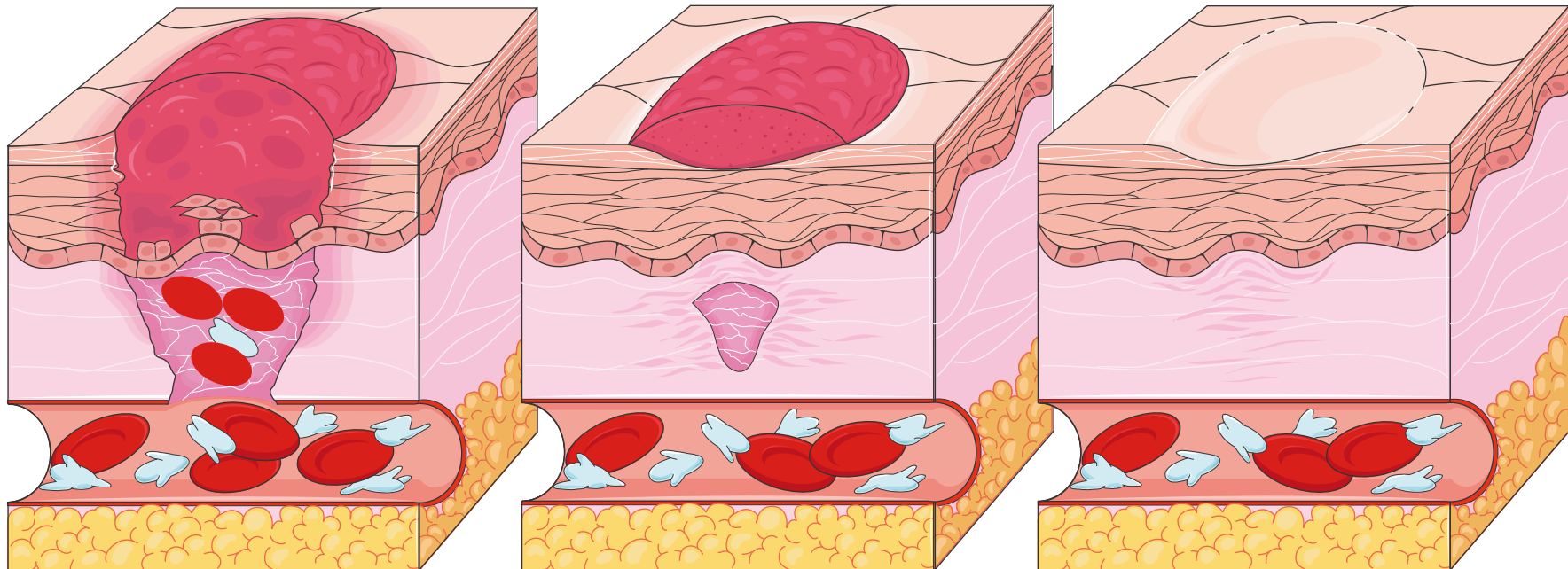




**Hémostasé secondaire** = Formation du caillot sanguin

√**Rôles**: Consolidation par un caillot supplémentaire plus résistant, obstruction de la lumière du vaisseau, régénération de la paroi

√**Mécanismes**: Activation de la thrombine, activation de la fibrine puis polymérisation, formation d'un réseau de fibrine qui emprisonne les éléments figurés du sang (hématies principalement)



## IV- A Rupture de la plaque d'athérome: Rappel hémostasé

**Les acteurs de l'hémostasé secondaire** = L' hémostasé secondaire est déclenchée par le facteur tissulaire, une protéine membranaire, qui vient au contact du sang lorsqu' il y a une lésion du vaisseau. Des réactions protéolytiques s' enchaînent alors en cascade à la surface des plaquettes activées fixées aux structures sous-endothéliales

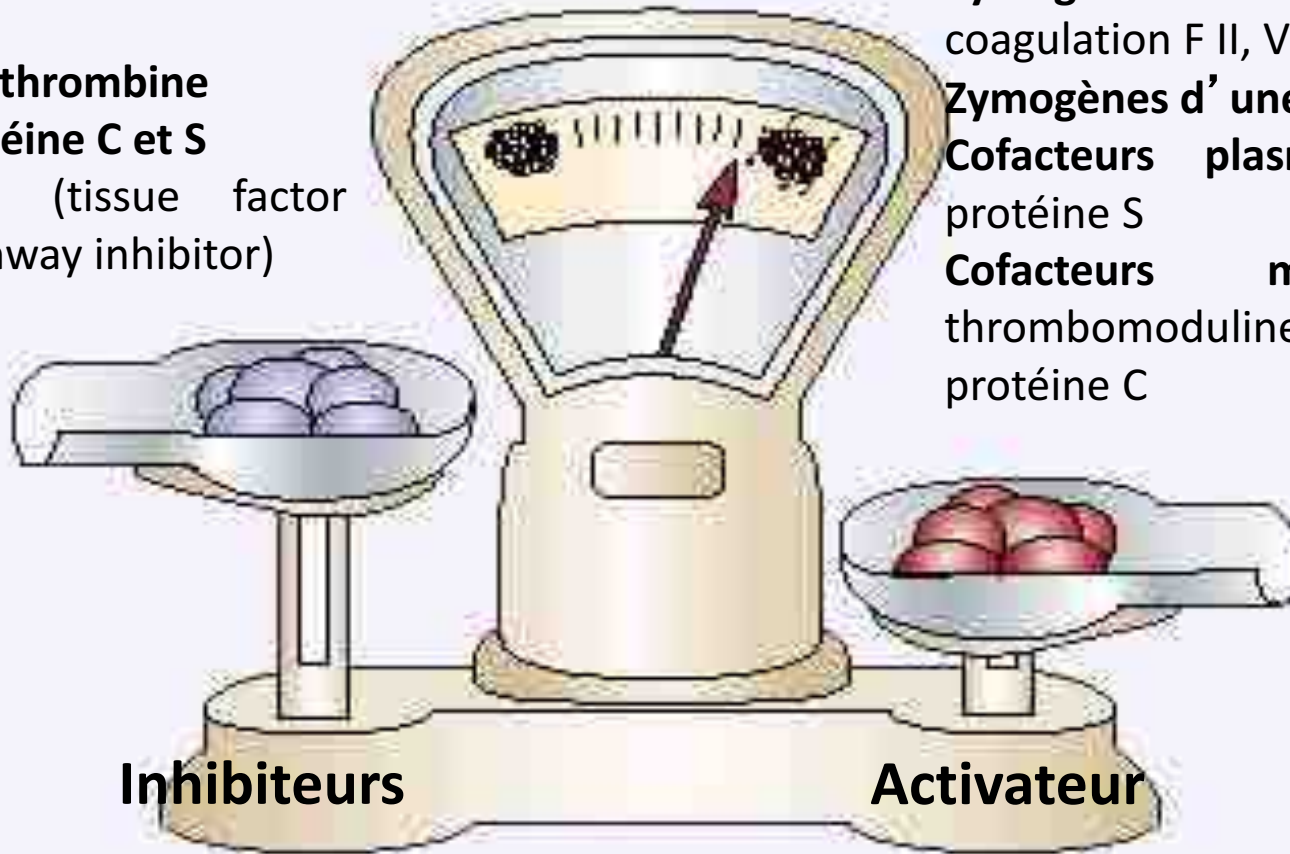
**Antithrombine**  
**Protéine C et S**  
**TFPI** (tissue factor pathway inhibitor)

**Zymogènes de sérine protéase**= facteurs de coagulation F II, VII, IX, X, XI, XII

**Zymogènes d' une transglutaminase**=F XIII

**Cofacteurs plasmatiques**= FV, FVIII, kininogène, protéine S

**Cofacteurs membranaires**=Facteur tissulaire, thrombomoduline, récepteur endothélial de la protéine C



**Inhibiteurs**

**Activateur**

### *Les différentes étapes de l'hémostasé secondaire:*

**-Voie extrinsèque:** Lors d'une lésion vasculaire le facteur tissulaire présent dans l'adventice fixe et active le F VII.

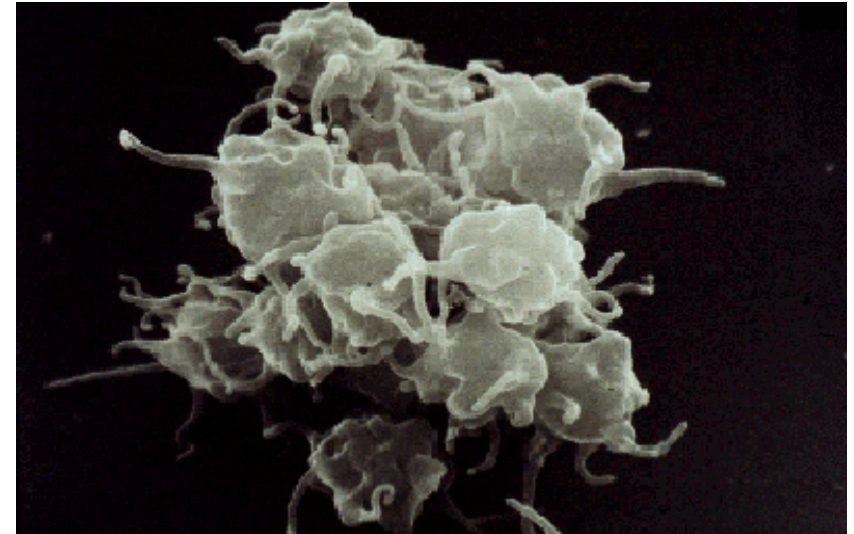
FVIIa active ensuite les F IX et X fixés sur les surfaces membranaires.

F IXa et F Xa activent leurs substrats respectifs (F X et FII) à la surface des membranes activées.

Au terme de cet enchaînement de réactions, les premières molécules de **thrombine (FIIa)** sont formées.



Activation  
des plaquettes

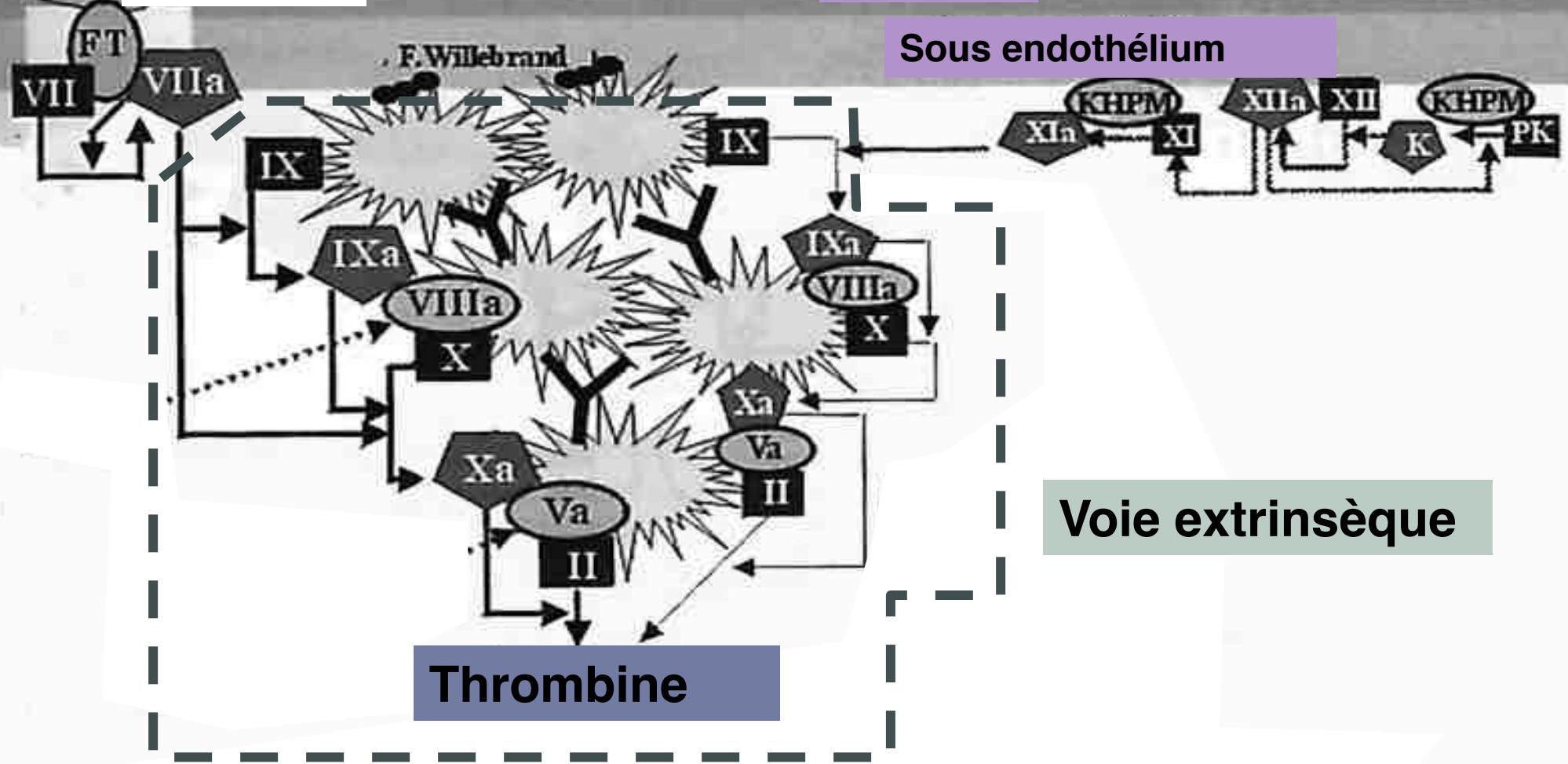


# IV- A Rupture de la plaque d'athérome: Rappel hémostasé

Fibroblastes

Adventice

Sous endothélium



Voie extrinsèque

Thrombine

- Voie intrinsèque:** La thrombine amplifie immédiatement sa propre formation:
- (i) elle stimule les plaquettes qui passent à proximité provoquant le recrutement et l'activation de nouvelles plaquettes, et l'accroissement du thrombus plaquettaire
  - (ii) elle active par protéolyse les F VIII et V leur permettant de remplir leur fonction de cofacteur
  - (iii) Elle active le FXI fixé à la surface des plaquettes qui à son tour active F IX

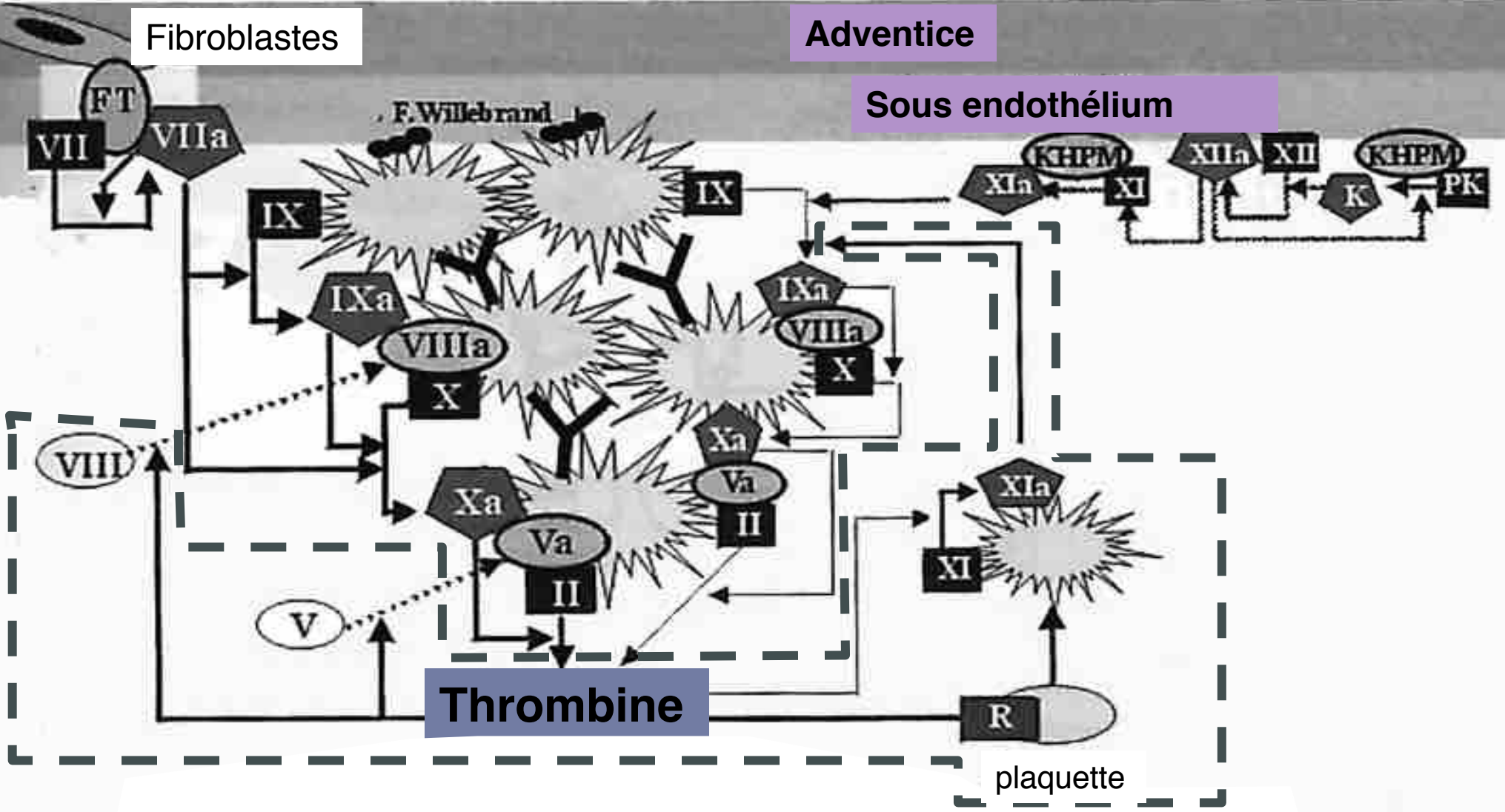
# IV- A Rupture de la plaque d'athérome: Rappel hémostasase



Fibroblastes

Adventice

Sous endothélium



Thrombine

plaquette

Voie intrinsèque

Lorsque la concentration de thrombine fixée atteint un certain seuil, la thrombine convertit **le fibrinogène** soluble en **fibrine insoluble**. Les monomères de fibrine vont former des **protofibrilles** qui vont ensuite s'associer latéralement grâce aux interactions non covalentes pour produire un **polymère instable de fibrine**. Celui-ci est stabilisé par F XIIIa (activée par la thrombine avec comme co-facteur calcium et fibrine).

FXIIIa intervient également en amarrant le caillot de fibrine à des protéines du sous-endothélium comme la fibronectine et pourrait retarder la destruction du caillot

Conséquences cliniques dépendent du degré d'obstruction de la lumière artérielle par le thrombus totale ou subtotale, de l'évolution du thrombus formé, en particulier des possibilités de lyse, de fragmentation et de migration du thrombus et enfin de la circulation collatérale

-Soit thrombose in situ ou migration de tout ou partie d'un thrombus d'amont

-Soit migration direct de matériel issu de plaque déstabilisée

## **Facteurs modulant la thrombogénicité des plaques**

### **1- Facteurs intrinsèques:**

- Centre lipidique, 6 fois plus thrombogène

- Cellules spumeuses d'origine macrophages et CML produisent facteur tissulaire sous l'action de l'inflammation et des LDL oxydées

- Apoptose: microvésiculation qui permet dispersion locale et générale des microparticules contenant du facteur tissulaire

exposition de la PS



## 2- Facteurs extrinsèques:

- **Activation plaquettaire:** GP Ib-IX-V/R plaquettaire du facteur Willebrand; GP Ia-IIa/R coll; GP IIb-IIIa/R Fibronectine, du vWF de la fibronectine et de la vitronectine; GPIC-IIa/R fibronectine

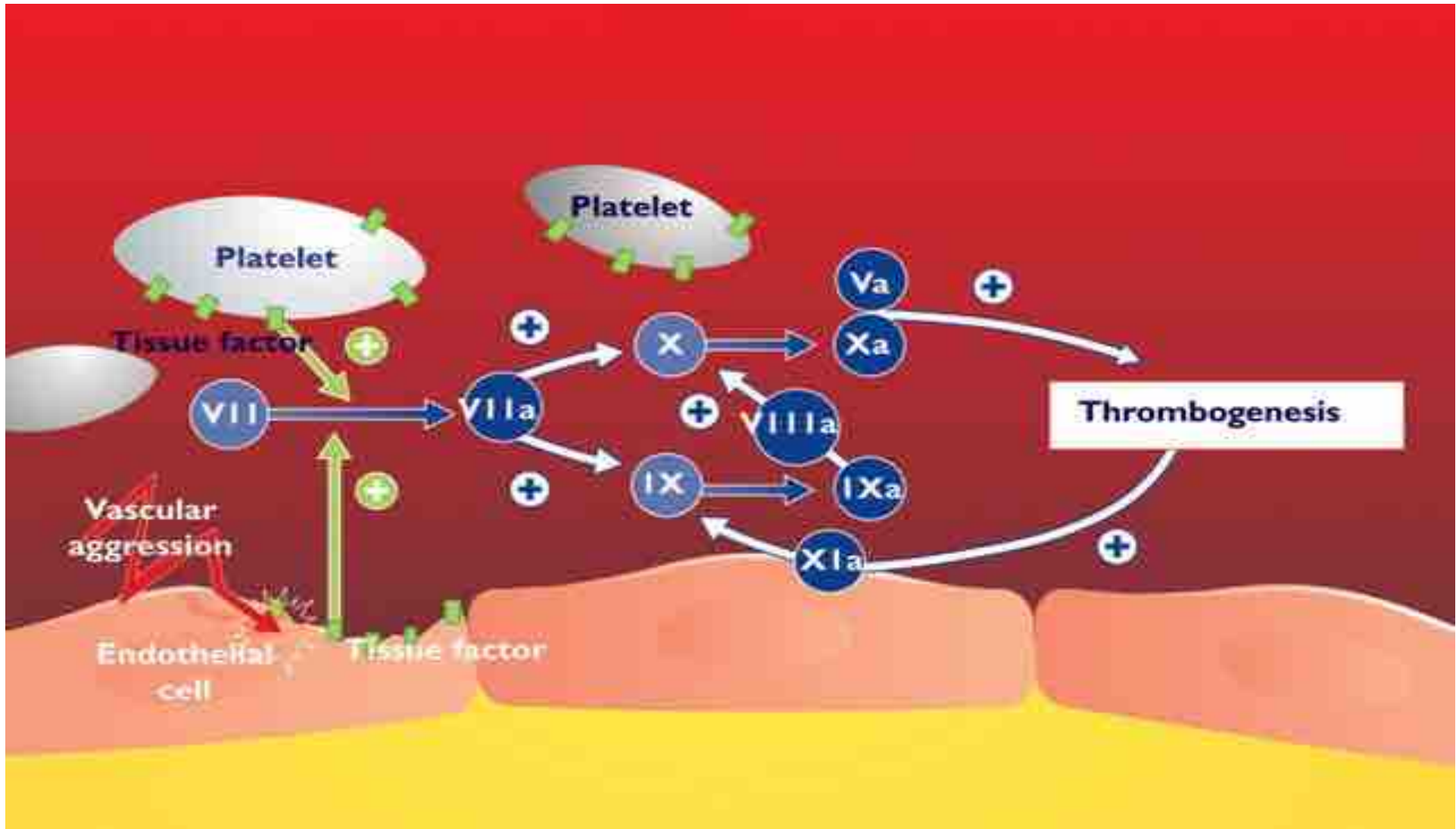
Rôle des forces de cisaillement: A des taux de cisaillement élevés, les plaquettes peuvent s'activer via l'augmentation de l'expression de la PS et de GP IIb-IIIa et former des microparticules plaquettaires hautement thrombogène

Polymorphisme des glycoprotéines plaquettaires

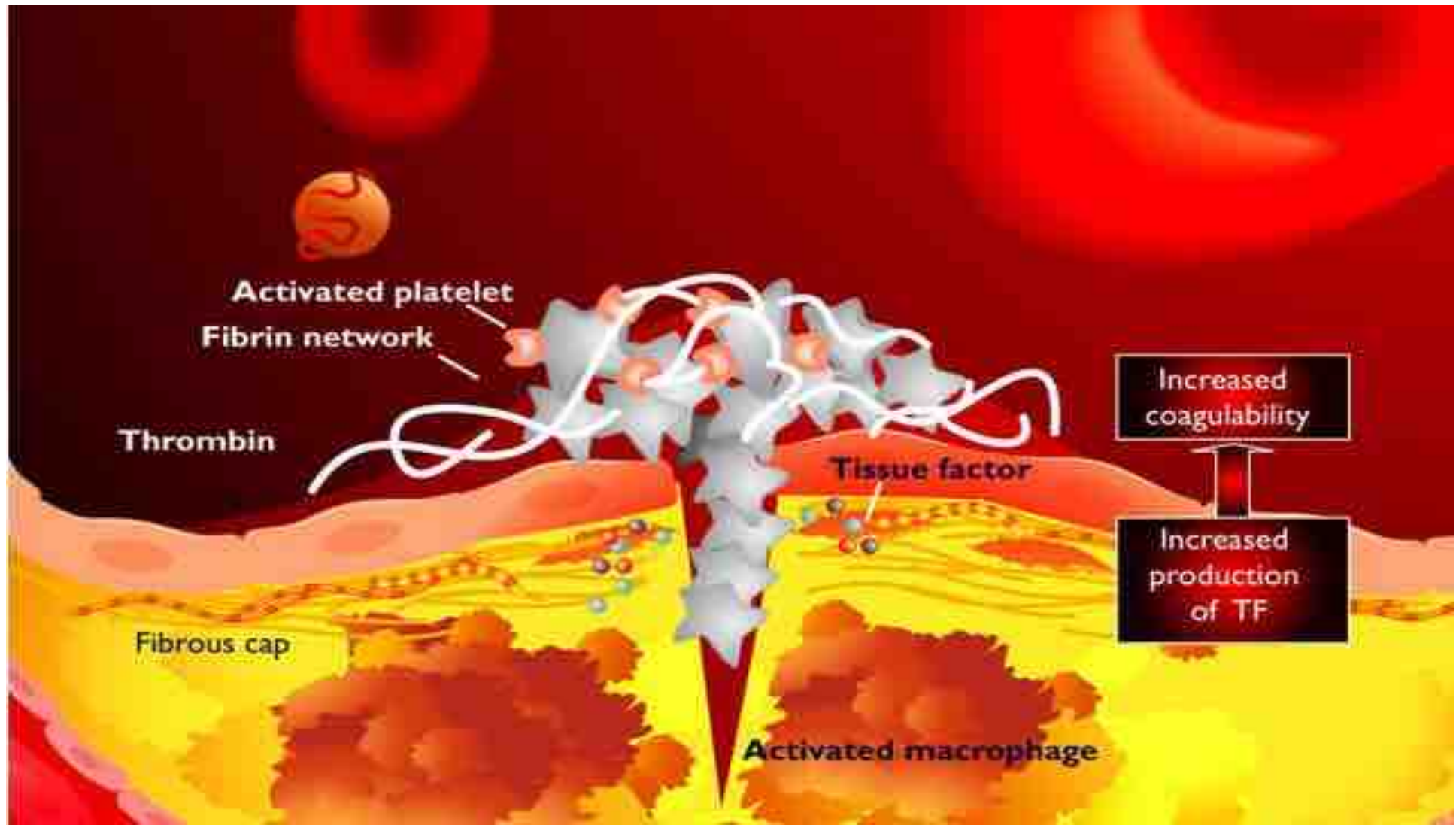
- **Activation leucocytaire**

- **Implication des facteurs de la coagulation et de la fibrinolyse:** Fibrinogène, facteur VII, facteur vWF et VIII. Corrélation avec le risque d'infarctus dans les essais cliniques

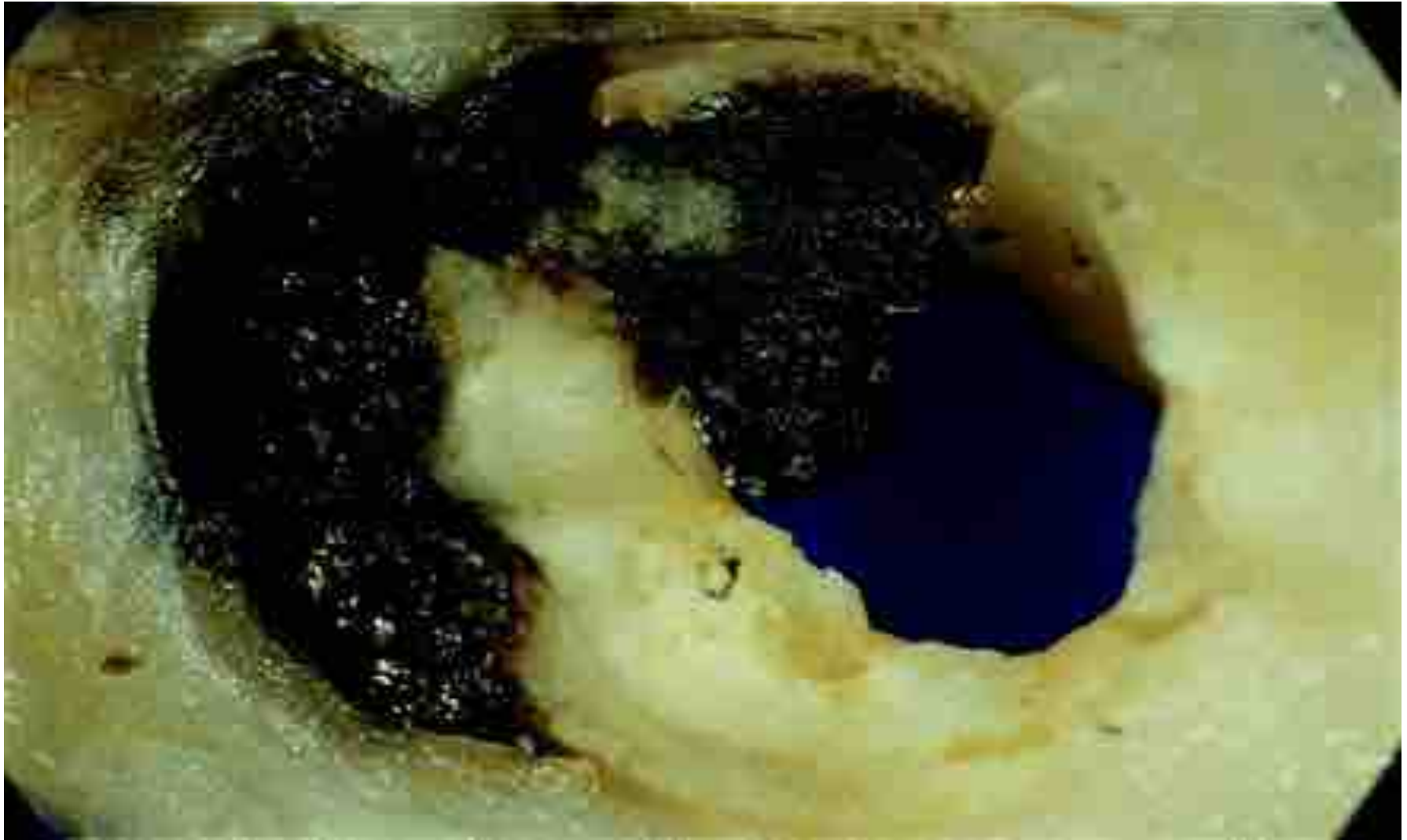
## La cascade de la coagulation



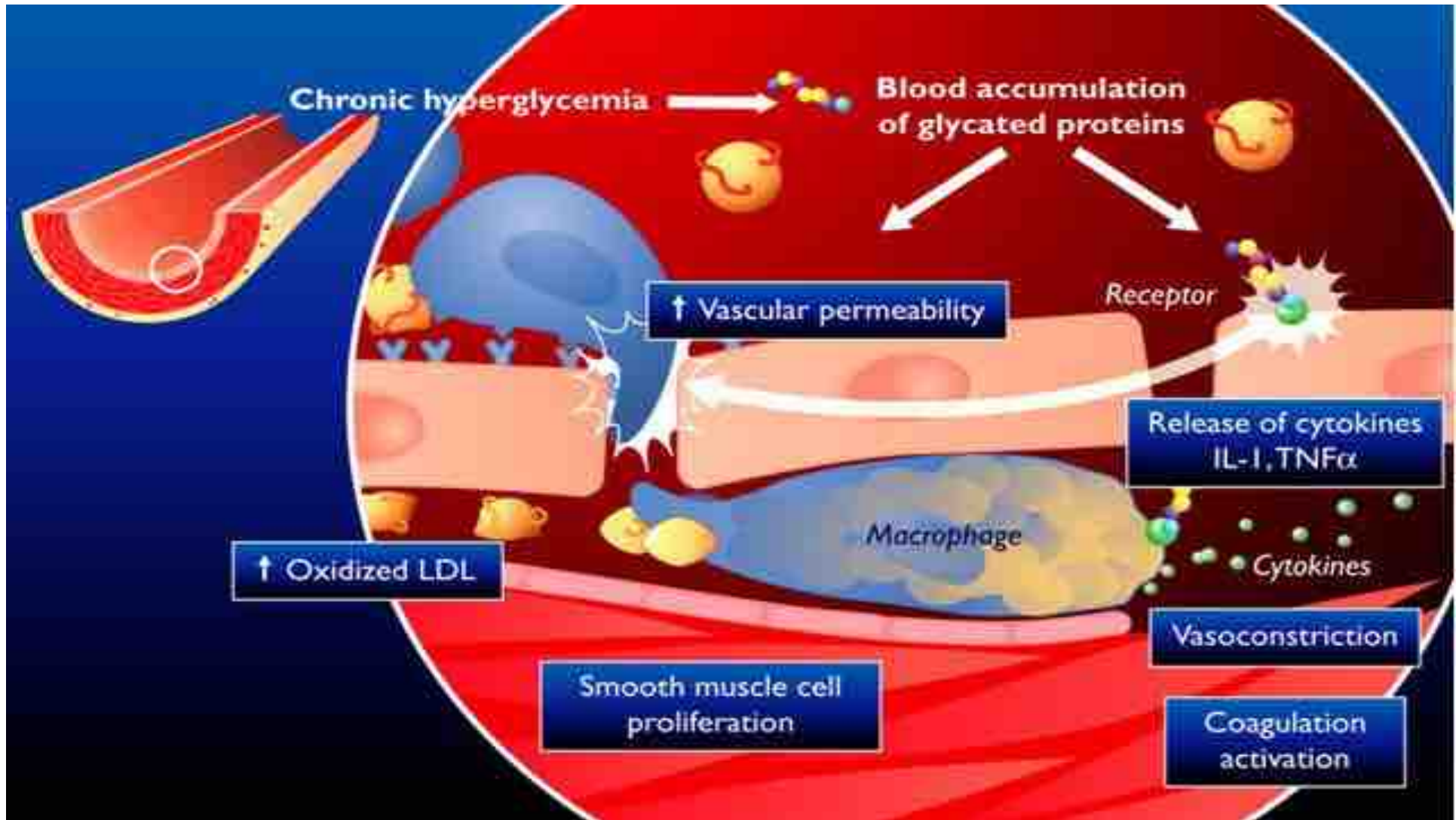
## Rupture de plaque et formation du thrombus



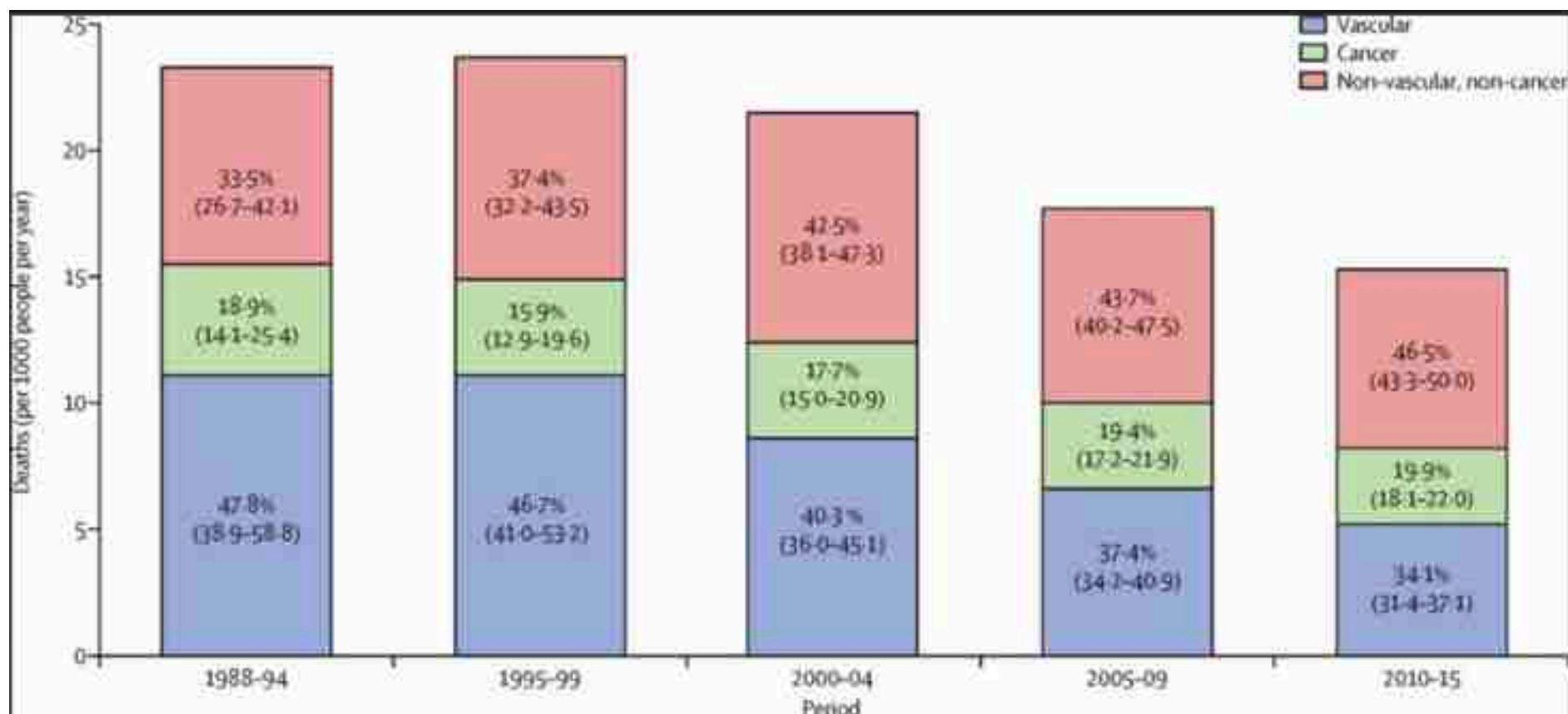
Formation d'un thrombus avec obstruction totale ou partielle et apparition des symptômes cliniques



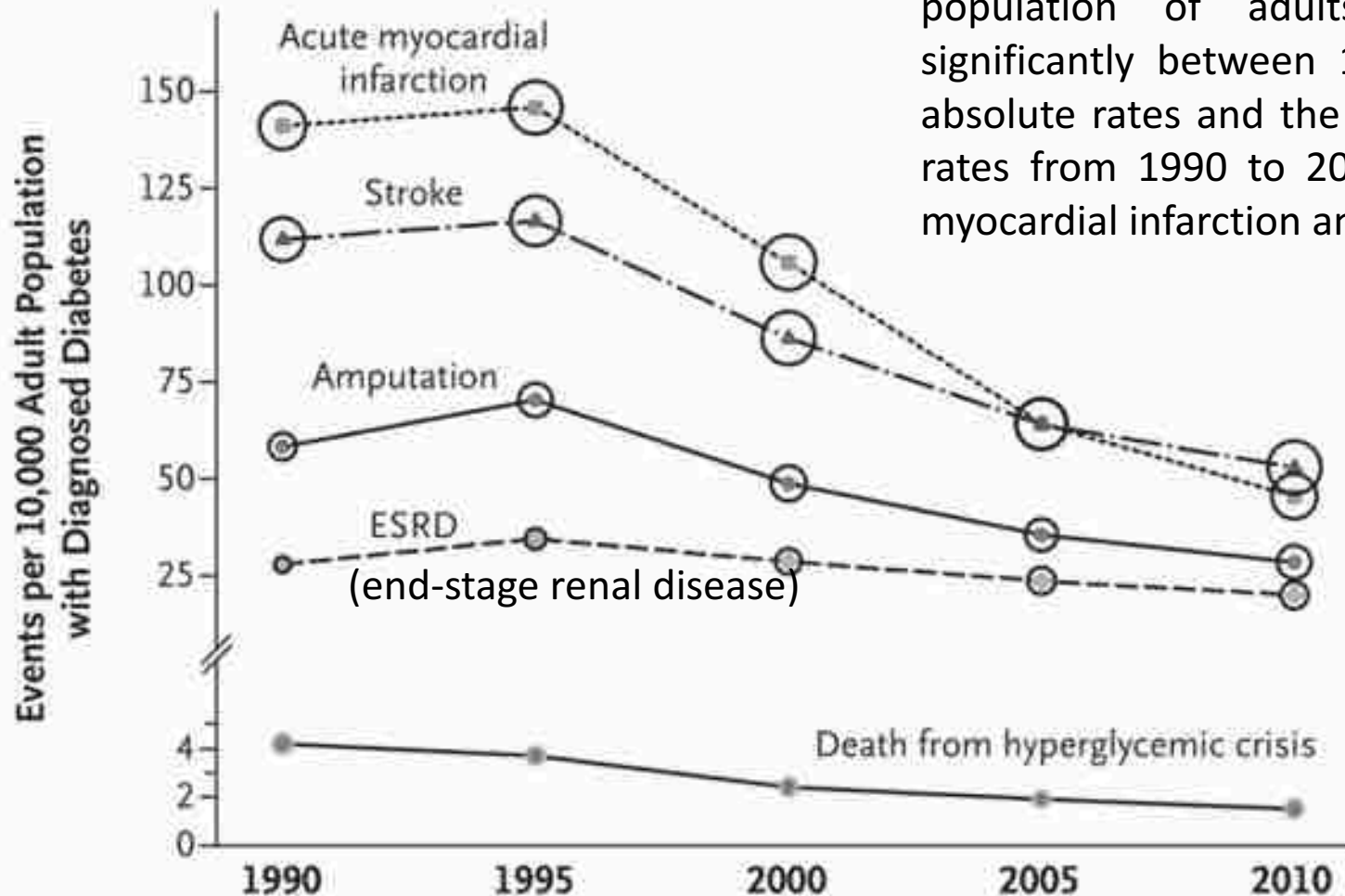
## A- Le diabète



The reduction in deaths caused by vascular disease is consistent with previous reports of improved [cardiovascular](#) mortality rates, [myocardial infarction](#), and stroke, which have been attributed to improvements in [revascularisation](#), acute care, risk factor management, and behavioural changes;



## A Population with Diabetes



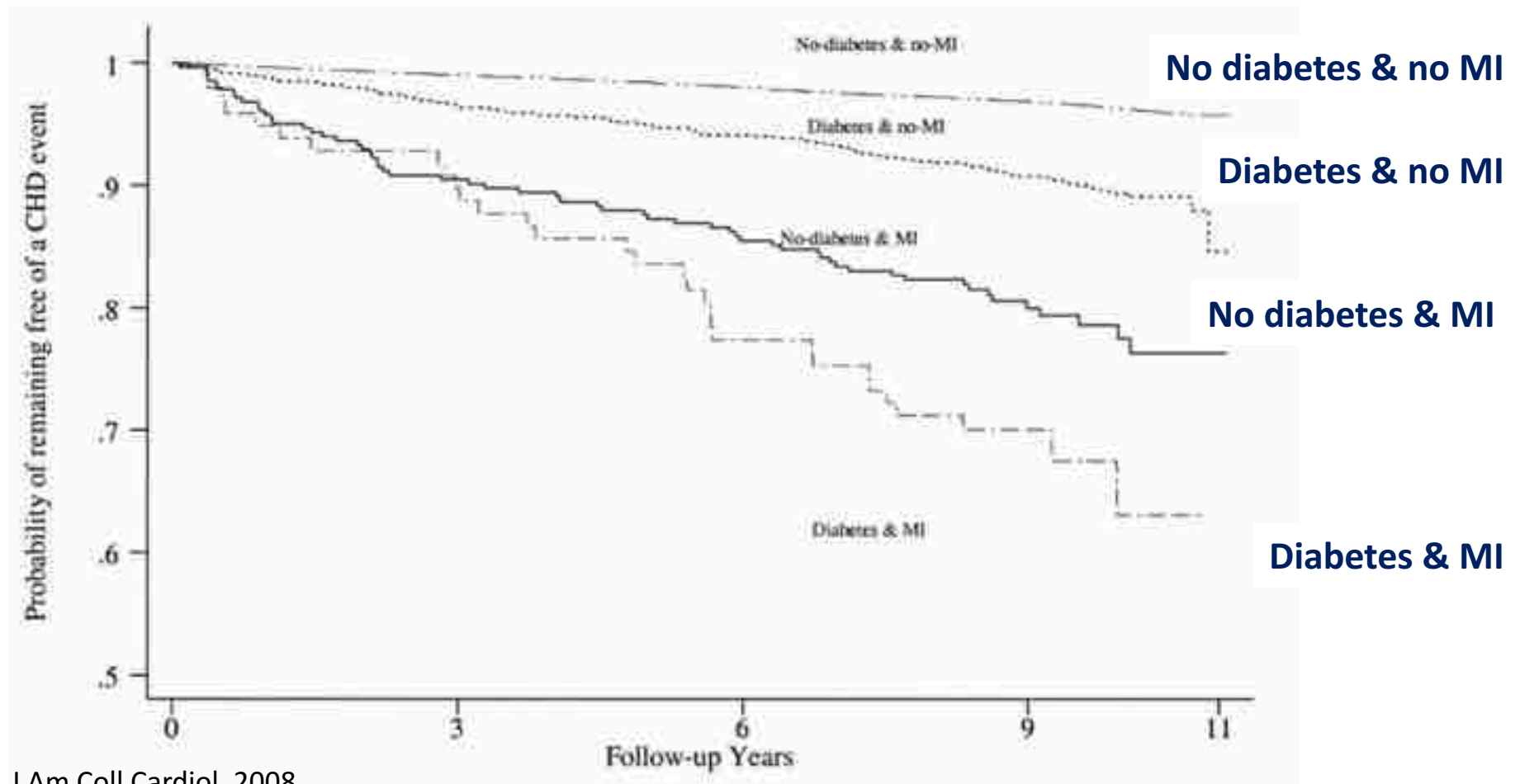
The rates of all five major complications in the population of adults with diabetes declined significantly between 1990 and 2010. The highest absolute rates and the greatest absolute declines in rates from 1990 to 2010 were observed for acute myocardial infarction and stroke.

Diabetes was associated with a greater atherosclerotic burden and impaired compensatory remodeling of the artery wall. Furthermore, atheroma progression, despite the high use of established medical therapies, was more rapid in patients with diabetes. This highlights the important mechanistic links that underscore the aggressive nature of atherosclerotic cardiovascular disease in patients with diabetes.

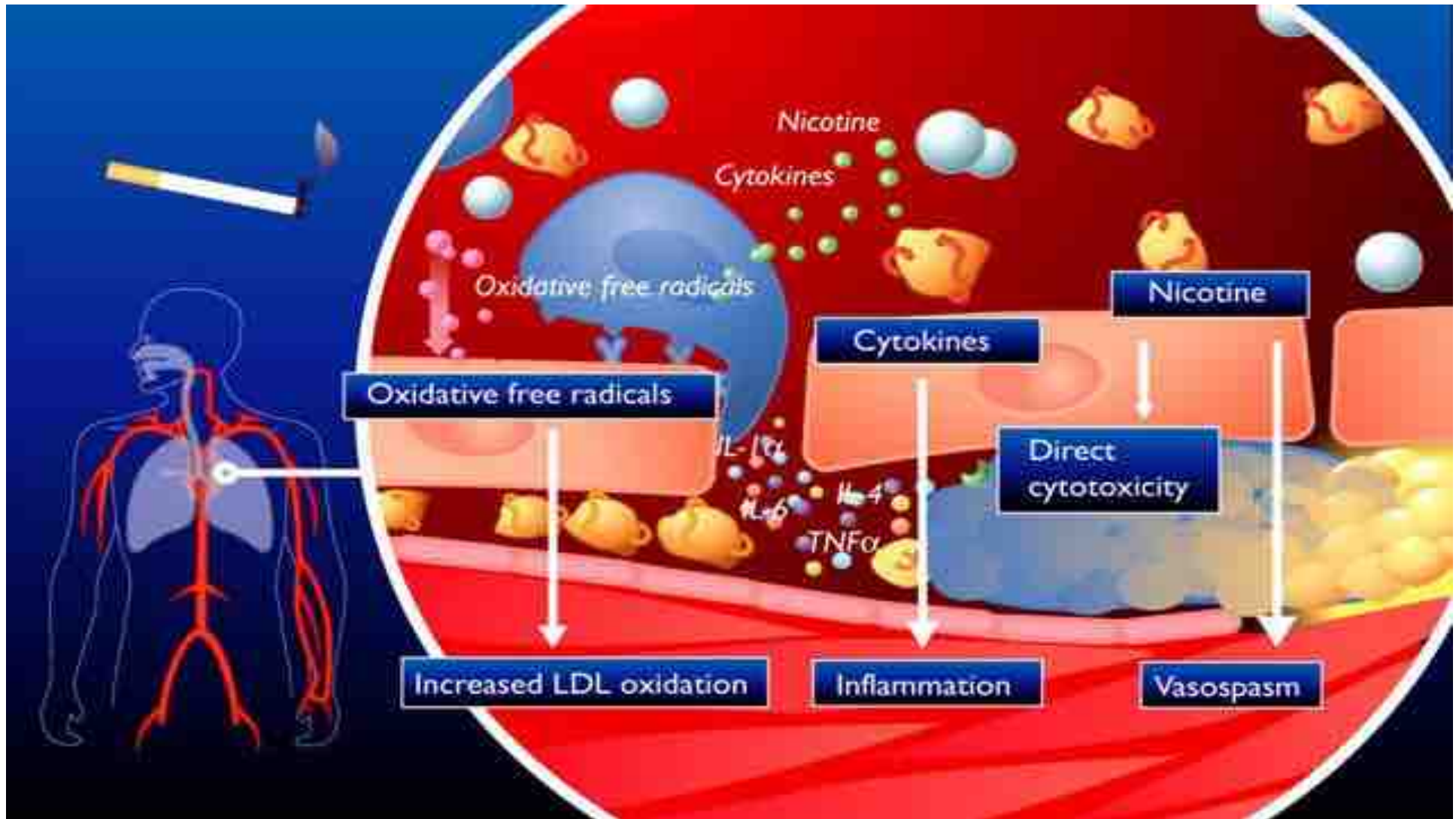
Parameter	Nondiabetic Patients (n = 1,821)	Diabetic Patients (n = 416)	p Value
Percent atheroma volume	38.1 ± 9.3	40.7 ± 9.9	<0.001
Adjusted percent atheroma volume*	37.5 ± 0.8	40.2 ± 0.9	<0.0001
Total atheroma volume (mm <sup>3</sup> )*	192.3 ± 84.1	203.8 ± 90.4	0.03
Adjusted total atheroma volume (mm <sup>3</sup> )	189.4 ± 7.1	199.4 ± 7.9	0.03
Atheroma volume most diseased 10-mm segment (mm <sup>3</sup> )	62.3 ± 28.8	65.4 ± 30.6	0.06
Atheroma volume least diseased 10-mm segment (mm <sup>3</sup> )	43.0 ± 25.9	45.4 ± 27.1	0.12
Percentage of images containing plaque	73.8 ± 27.5	76.0 ± 27.7	0.15
External elastic membrane volume (mm <sup>3</sup> )	498.8 ± 167.2	494.9 ± 166.9	0.61
Lumen volume (mm <sup>3</sup> )	306.5 ± 108.2	291.1 ± 104.8	0.005



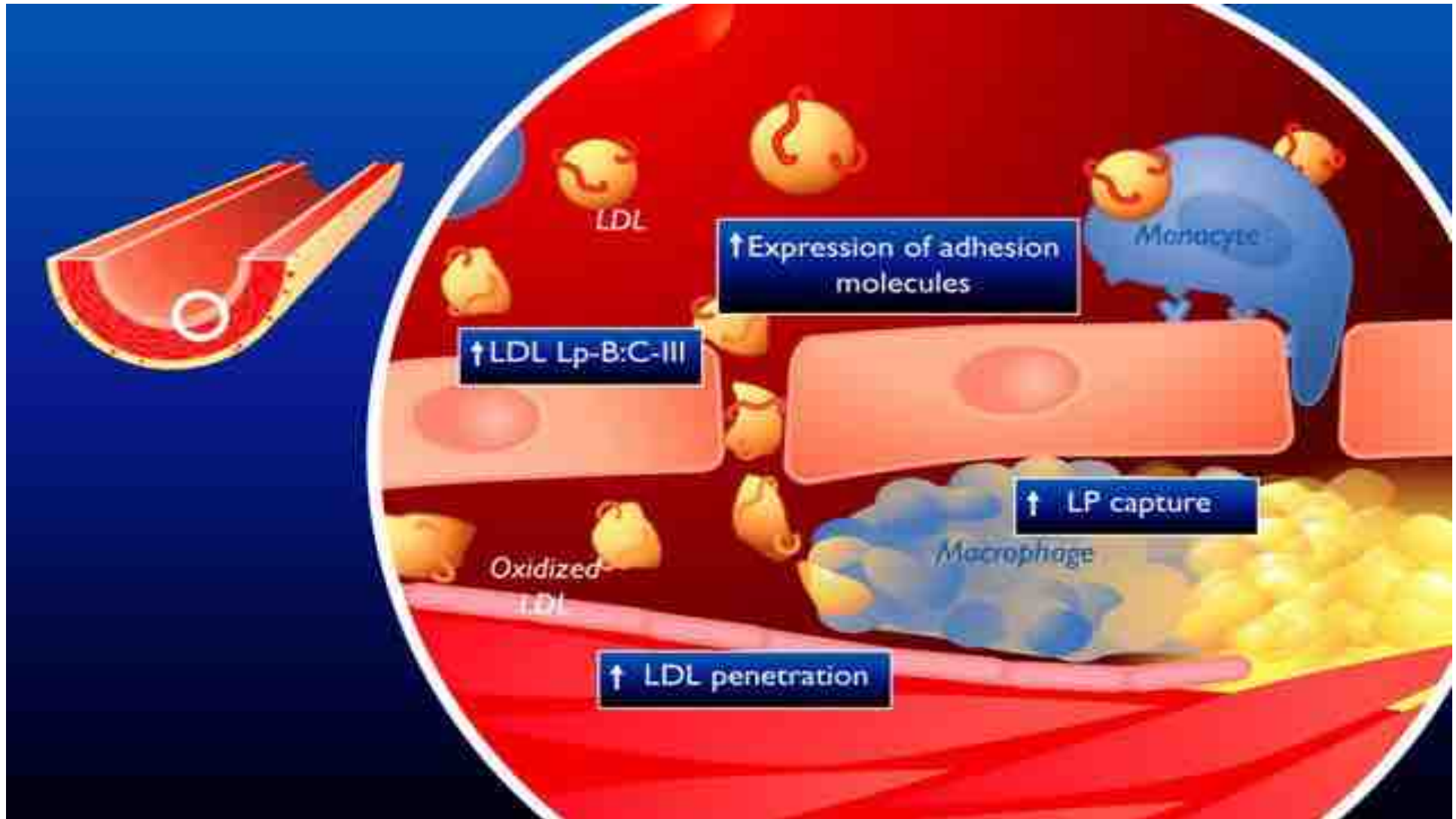
- ✓ Diabetic patients with MI had higher risk of CHD events and mortality from CVD over 11 years compared with nondiabetic patients with MI.
- ✓ Diabetic patients without MI had lower risk of CHD events and mortality from CVD over 11 years compared with nondiabetic patients with MI.



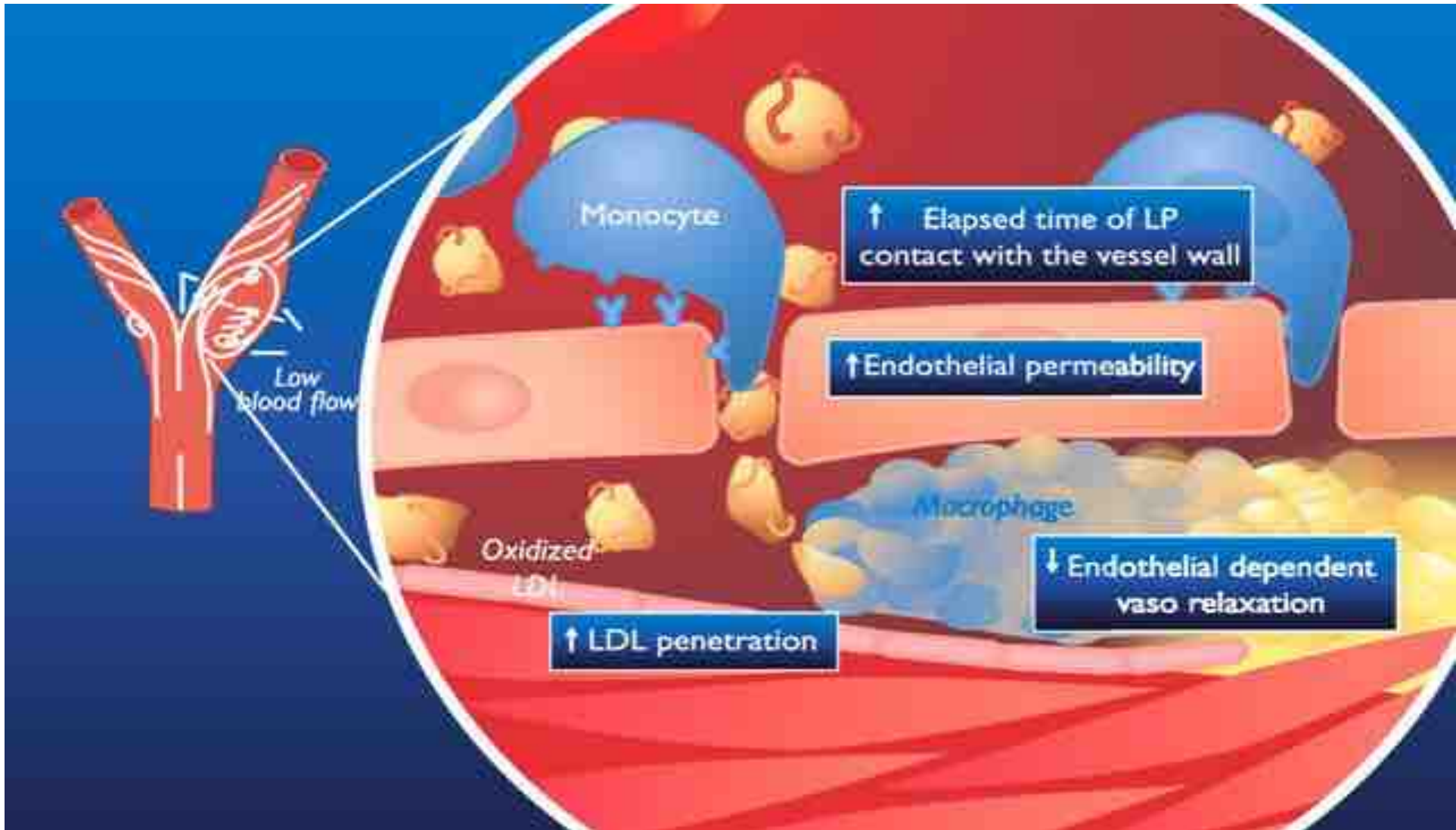
## B- Le tabac



## C- La dyslipidémie



## D- Les facteurs hémodynamiques



## E- Les facteurs environnementaux

**TABLE 3. Number of Ischemic Events and Percent Increase in Risk (and 95% CIs) Associated With a 10- $\mu\text{g}/\text{m}^3$  increase in  $\text{PM}_{2.5}$**

Event	Events, n	Increase, %	95% CI
Index MI and unstable angina	4818	4.81	0.98–8.79
Subsequent MI	1173	3.23	–3.87–10.85
All acute coronary events	5991	4.46	1.07–7.97
All acute coronary events excluding observations using imputed $\text{PM}_{2.5}$ data	3940	4.24	0.33–8.31
Stable presentation	8047	–2.57	–5.39–0.34

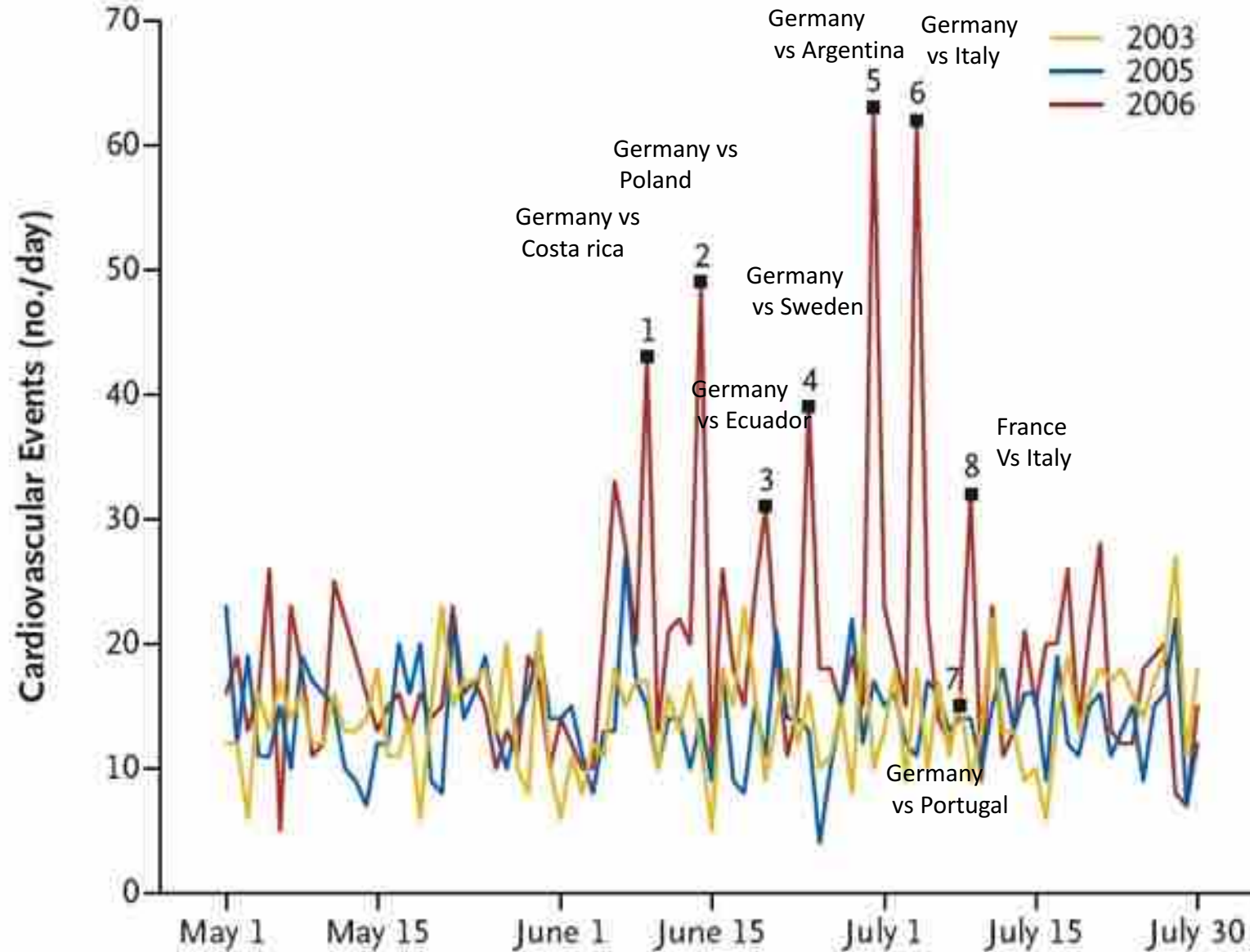
PM = Particule fine de diamètre <2,5  $\mu\text{m}$

## F- Le niveau de vie



Circles have a diameter proportional to population size. GDP per capita is in purchasing power parity (PPP) dollars.

## G- Le niveau de stress



## A- Intervenir sur les facteurs de risque



**Hyperlipidemia**



**Tobacco**



**High blood pressure**



**Diabetes**



## B- Diminuer le risque de rupture de plaques

### By increasing plaque stability

- Decreasing lipid core
- Decreasing vascular wall inflammation
- Increasing fibrous cap

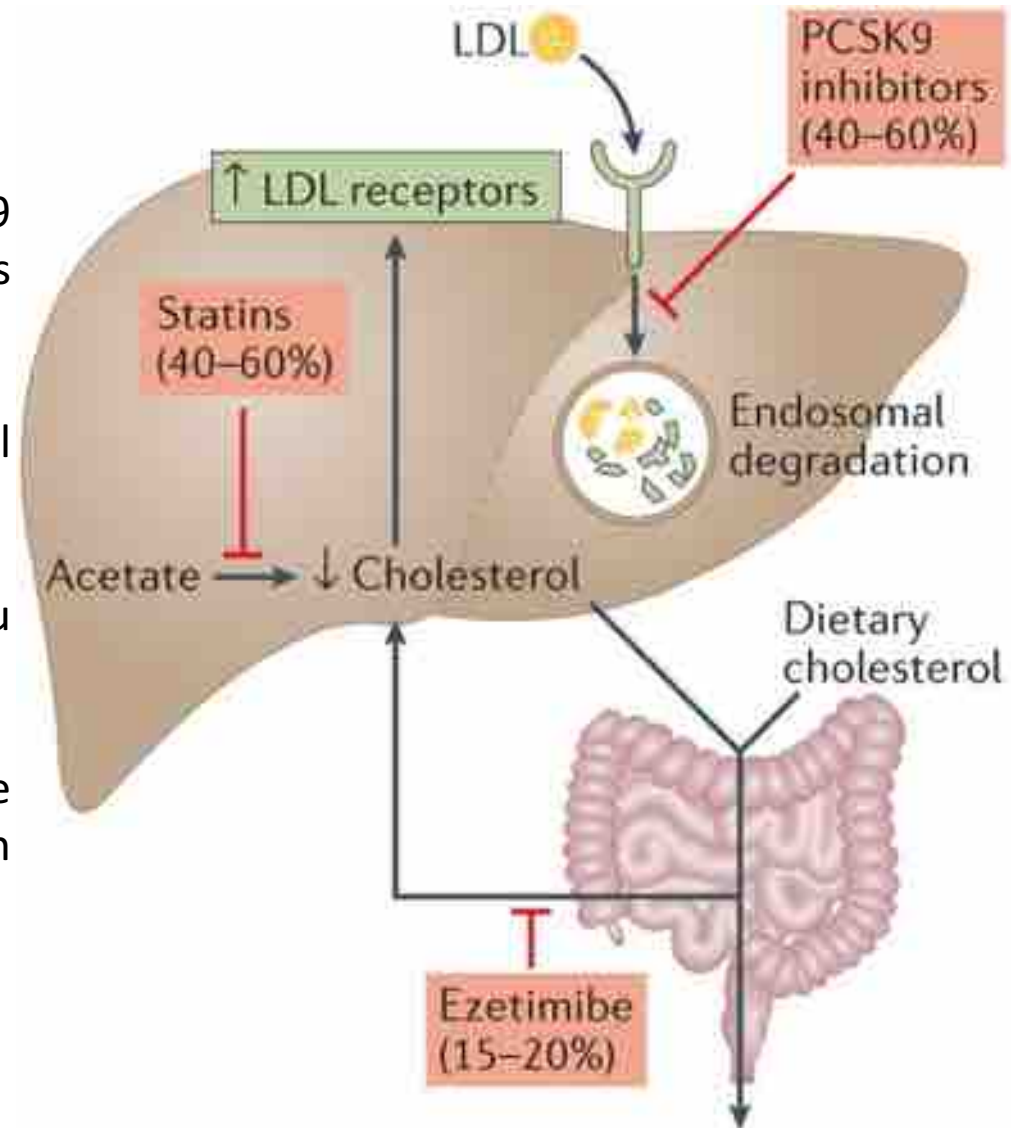
### By decreasing inducing risk factors

- Decreasing mechanical stress
- Decreasing blood pressure
- Decreasing cardiac rate
- Decreasing inotropism

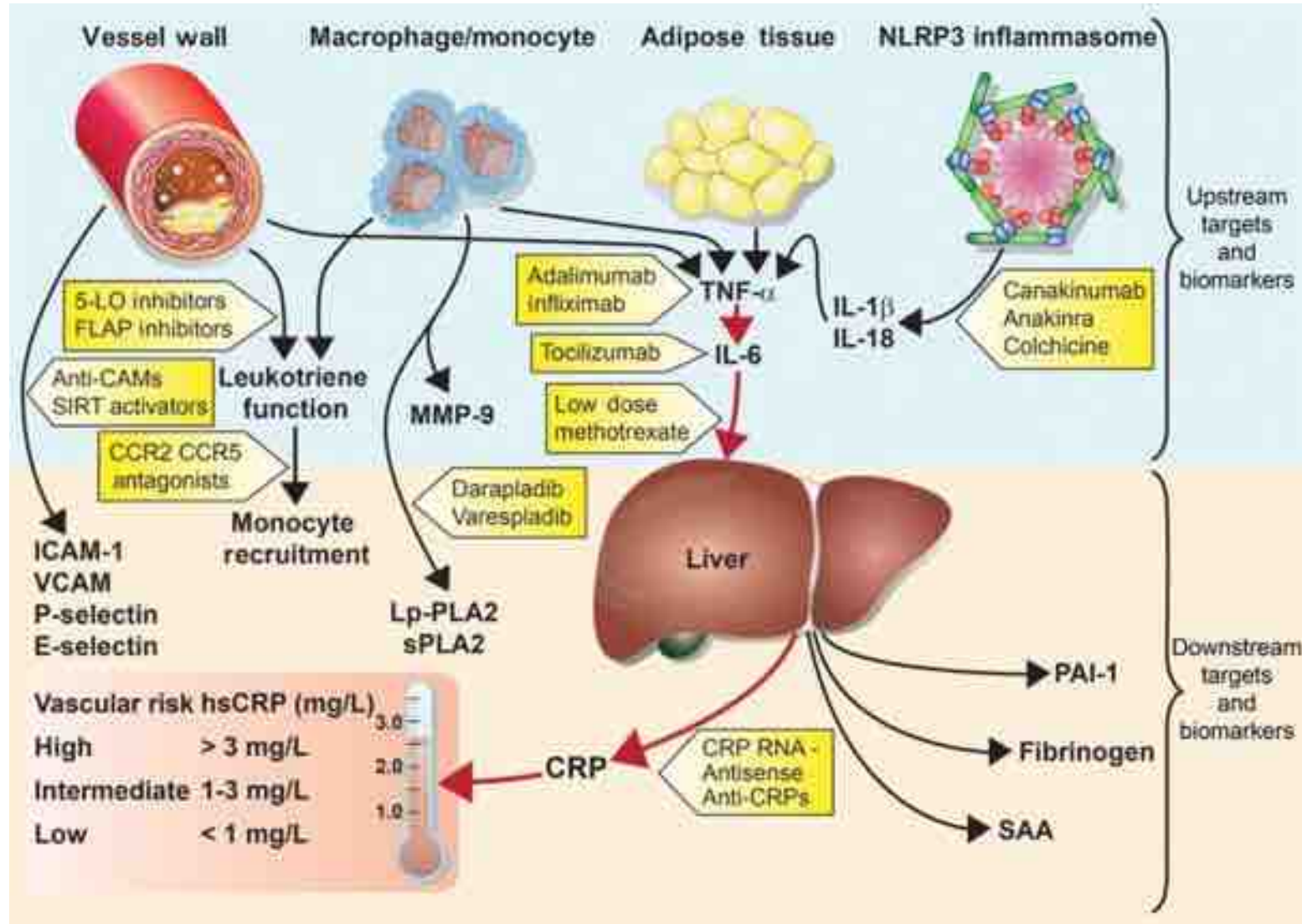
## B- 1 ex: stratégies anti-dyslipidémies

Statines, ezetimibe, et les inhibiteurs de PCSK9 augmentent l'expression des R-LDL et réduisent les niveaux de LDL-cholestérol:

- Les statines bloquent la synthèse de cholestérol dans le foie
- Ezetimibe inhibe l'absorption de cholestérol au niveau intestinal
- Les inhibiteurs de PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) bloquent la dégradation des R-LDL



## B-2 ex: stratégies anti-inflammatoires





## The Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS)



10 061 stable post-myocardial infarction patients with 'residual inflammatory risk' (defined as persistent elevations of hsCRP  $>2$  mg L<sup>-1</sup> despite aggressive care) to either placebo or one of three doses of canakinumab given subcutaneously once every 3 months

**A 15 per cent reduction in the end-point of nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke and cardiovascular death**

## The cardiovascular inflammation reduction trial (CIRT)



4786 patients with a prior history of myocardial infarction or multivessel coronary artery disease who additionally had either type 2 diabetes or metabolic syndrome (Enrolment levels of hsCRP, median 1.6 mg L<sup>-1</sup>).

**Low-dose methotrexate did not reduce levels of interleukin-1 $\beta$ , interleukin-6, or C-reactive protein and cardiovascular events**

## The Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS)



## The cardiovascular inflammation reduction trial (CIRT)



1- Inflammation inhibition may only be effective for atherosclerosis among patients with a persistent pro-inflammatory response.

2 Mechanism of inflammation inhibition matters, LD-MTX has no impact on interleukin-1 $\beta$ , interleukin-6, nor hsCRP.

3 Future studies will thus need to focus both on targeted IL-6 inhibitors as well as upstream inhibition of the NLRP3 inflammasome itself.

## C- Diminuer le risque de thrombose

By reducing  
platelet adhesion



By inhibiting  
platelet aggregation



By reducing  
thrombus formation



## Ex: Inhibition de l'activation plaquettaire

