

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة الجيلالي بو نعامة - خميس مليانة

Université Djilali Bounaama de Khemis Miliana

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et des Sciences de la Terre

**Département des sciences Biologique**



**Mémoire de fin d'études**

**En vue de l'obtention du diplôme de Master**

**Domaine :** Sciences de la Nature et de la vie

**Filière :** Sciences biologiques

**Spécialité :** physiologie cellulaire et physiopathologie

**Thème**

**Contribution de la dysfonction endothéliale dans le développement de l'athérosclérose**

**Présenté par :**

BETTAHAR Linda

BEN ABILA Rima

SAGHI Razika

**Devant le Jury :**

Dr. LAISSAOUI Présidente MCB (U.D.B Khemis Miliana)

Dr. HALFAOUI Examineur MAA (U.D.B Khemis Miliana)

Dr. CARTELO Encadreur MAA (U.D.B Khemis Miliana)

**Année Universitaire : 2021/2022.**

# Remerciements

*D'abord nous tenons à remercier, le bon dieu de nous avoir permis d'arriver à ce jour, de nous avoir accordé la santé, le courage et la volonté pour accomplir ce modeste travail.*

*Nous aimerions exprimer d'abord nos profonds remerciements à notre*

*Promotrice **Dr. CARTELO** pour avoir accepté de nous encadrer, pour ses orientations et ses conseils qu'elle nous a prodigué tout au long de ce travail.*

*Nos remerciements Le plus respectueux vont à qui **Dr. LAISSAOUI** de nous avoir fait l'honneur de présider ce jury.*

*Nos remerciement et reconnaissances vont à et **Dr. HALFAOUI** D' avoir accepté d'examiner ce travail.*

# Dédicace

*Je dédie ce travail à :*

*Mon cher et tendre papa aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer mon amour pour toi, tu a été et tu seras toujours la personne la plus importante de ma vie, le pilier de mon existence, je te remercie infiniment pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de faire pour mon éducation et mon bonheur depuis ma naissance, jusqu'à mon âge adulte. Je t'aime mon papa chéri.*

*Ma chère et tendre maman aucune phrase ne saurait montrer le degré d'amour et d'affection que j'éprouve pour toi. Tu m'as comblé avec ton soutien, ta tendresse et ton affection tout au long de mon parcours. Tu as toujours été présente à mes cotés pour me consoler quand il le fallait. Je t'aime maman chérie.*

*Mes frères que j'adore : Abdelkader, Yahia, Moussa que je remercie pour leur aide et dévouement, que Dieu nous garde toujours unis.*

*Mes chères sœurs qui ont toujours été présentes pour moi et qui me comblent d'amour : Ramana, Naïma, Aïcha, Chahrazad.*

*Ma binôme « Rima et Razika » qui sont pour moi mes sœurs de cœur et que j'aime profondément puisse dieu nous garder ainsi uni et proche pour toute la vie.*

*A Tous mes amis*

*Pour notre amitié et tout les bons moments passés .A Tous ceux qui m'ont aidé lors de la réalisation de ce travail, merci à tous.*

**LINDA**

# Dédicace

*Je dédie ce travail :*

*A la mémoire de mon très cher père j'aurais tant aimé que tu sois  
Présent que dieu ait ton âme dans sa sainte miséricorde.*

*Ma très chère mère :*

*En témoignage de l'attachement de l'amour et de l'affection que je te porte,  
je te dédie ce travail avec tout mon respect.*

*Mes frères que j'adore : Abdallah, Toufik, Rachid, Djilali, Aïssa que je  
remercie pour leur aide et dévouement, que Dieu nous garde toujours  
uni.*

*Mes chères sœurs qui ont toujours été présentes pour moi et qui me  
Comblent d'amour : NAdjia, FATIMA, Horia, Akila, Hakima.*

*Ma binôme «Razika et Linda» les personnes qui comptent le plus pour  
moi, merci mes poupées pour tout les bons moments et les  
souvenirs inoubliables qu'on a passé ensemble, que dieu vous garde pour  
moi.*

*A Tous mes amis*

*Pour notre amitié et tous les bons moments passés et à venir.*

*A Tous ceux qui m'ont aidé lors de la réalisation de ce travail, merci à  
tous.*

RIMA

# Dédicace

*A la mémoire de mon cher père, ce travail est le fruit de ton sacrifice et de ta patience avec moi pendant 17 années d'études, j'aurais tant souhaitée que tu sois présent en ce moment avec moi. J'espère que tu sois parmi les élus de Dieu, et que sa miséricorde apaise ton âme.*

*Je te dédie ce modeste travail*

*« Toute âme goûtera la mort (sourate 29 ; verset 57).*

*A mon paradis, à la lumière de mes jours, ma vie et mon bonheur, ta prière et ta bénédiction, et tes sacrifices, m'ont donné un grand courage pour mener à bien à mes études, que Dieu le tout puissant te préserve et t'accorde santé, longue vie et bonheur, à toi maman que j'adore FATYHA.*

*A mes très chers frères, sadame, fayez, zahro, et mes soeurs; Amina, fayza, samira, Lynda, Houda, Hadil, Nour imane*

*Je manifeste une pensée pleine de reconnaissance et d'amour pour vous, et vous souhaite beaucoup de succès et de bonheur dans votre vie, que dieu vous protège.*

*A Mes adorables nièces, Lobna, Afnane, Dania. Mes neveux, Housseem, Alla Edine. Que Dieu leur donne une longue et joyeuse vie.*

*A mes très chères binômes, Lynda, Rima pour leur soutien moral, leur patience et leur compréhension tout au long de ce projet.*

*A tout ma famille, mes amies, qu'Allah les guide sur la voie de la réussite.*

RAZIKA

# Tables des matières

Remerciement

Dédicaces

Résumé en français, anglais et arabe

Liste des tableaux

Liste des figures

Liste des abréviations

Introduction Générale ..... 1

## PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

Chapitre I :L'athérosclérose

I) Généralités sur l'athérosclérose ..... 5

I.1) Historique ..... 5

I.2) Définition ..... 5

I.3) Epidémiologie ..... 5

I.3.1) Epidémiologie mondiale ..... 5

I.3.2) En Algérie ..... 6

II) Facteurs de risque ..... 6

II.1) facteurs non modifiables ..... 6

II.2) facteurs modifiables ..... 7

III) La prévention des maladies cardiovasculaires..... 8

III.1) prévention primaire ..... 8

III.2) Prévention secondaire..... 9

IV) Physiologie de la paroi artérielle ..... 10

IV.1) Structure de l'artère ..... 11

IV.1.1) L'intima..... 11

IV.1.2) La media..... 11

IV.1.3) L'adventice ..... 11

V) Physiopathologie de l'athérosclérose ..... 12

V.1) Cascade d'événements impliqués dans la genèse de..... 12

V.1.1) pénétration et oxydation des LDL dans L'intima ..... 13

V.1.2) Recrutement des leucocytes ..... 14

V.1.3) Formation des cellules spumeuses ..... 14

<b>V.1.4) Migration et prolifération des cellules musculaires lisses (Chape fibreuse)</b>	15
.....	15
<b>V.2) Classification macroscopique et histologique des lésions de l'athérosclérose</b>	15
<b>V.3) Evolution de la plaque</b> .....	17
<b>Chapitre II :La dysfonction endothéliale</b>	
<b>I)Introduction</b> .....	20
<b>II) Les mécanismes qui influencé sur la fonction endothéliale</b> .....	20
<b>II.1) Le stress oxydatif</b> .....	20
<b>II.1.1) définition</b> .....	20
<b>II.1.2) Les radicaux libre d'oxygènes (ROS)</b> .....	20
<b>II.1.2.1) Définition</b> .....	20
<b>II.1.2.2) Sources biologique des radicaux libres</b> .....	21
<b>II.1.2.3) Principaux radicaux libre</b> .....	21
<b>II.1.2.4) principaux producteurs de radicaux libres (ROS)</b> .....	22
<b>II.1.2.5) L'implication des radicaux oxygénés</b> .....	23
<b>II.1.3) Mécanisme d'action de stress oxydatif</b> .....	24
<b>II.1.4) le système antioxydant</b> .....	24
<b>II.1.4.1) Définition</b> .....	24
<b>II.1.4.2) les types des antioxydants et leur mode d'action</b> .....	24
<b>II.1.4.3) Mécanisme de défense de système antioxydants</b> .....	25
<b>II.2) déséquilibre entre les substances vasoactives</b> .....	26
<b>II.2.1) perte des substances vasodilatatrices</b> .....	26
<b>II.2.2) L'augmentation des substances vasoconstrictrices</b> .....	27
<b>II.3) le processus inflammatoire</b> .....	28
<b>II.3.1) définition</b> .....	28
<b>II.3.2) Les types de l'inflammation</b> .....	29
<b>II.3.3) Les principaux médiateurs de l'inflammation</b> .....	29
<b>II.3.4) Les étapes de l'inflammation</b> .....	31
<b>III) Marqueurs de la dysfonction endothéliale</b> .....	32
<b>chapitre III : contribution de ladysfonction endothéliale dans le développement de</b>	
<b>l'athérosclérose</b>	
<b>I) Introduction</b> .....	35
<b>II) L'athérosclérose et dysfonction endothélial</b> .....	35
<b>II .1) altération de la perméabilité</b> .....	35

II.2) altération de tonus vasculaire.....	36
II. 3) altération de système hémostatique. ....	38
III) L'athérosclérose et l'inflammation. ....	39

## PARTIE EXPERIMENTAL

1. Introduction .....	42
2. Objectif .....	42
3. Echantillons .....	42
<b>Chapitre IV: Matériels Et Méthode</b>	
IV) Matériels et méthodes .....	44
IV.1) Les patients .....	44
IV.2) étude de la fonction vasculaire.....	45
IV.3) Anticorps IgG sériques anti-CMV, HSV-1, HAV, <i>C pneumoniae</i> et <i>H pylori</i> .....	46
IV.4) Analyses statistiques .....	46
<b>Chapitre V: Résultat et Discussion.....</b>	
V) Résultats .....	48
V.1) prévalence de CAD et séropositivité à des agents pathogènes Individuels. ....	49
V.2) charge pathogène et gravité de la coronaropathie.....	49
V.3) Pathogènes individuels et fonction vasculaire.....	50
V.4) charge pathogène et fonction endothéliale .....	51
V.4.1) Microcirculation.....	51
V.4.2) circulation épicardique.....	53
V.4.3) charge pathogène et réponses au SNP et à l'adénosine .....	53
VI) Discussion .....	54
CONCLUSION GENERALE.....	56
References bibliographies .....	58

# Résumé

L'athérosclérose constitue un problème majeur de la santé publique par sa morbi-mortalité. Elle est responsable de la plus grande partie des décès dans les pays occidentaux et apparait en nette progression dans les pays en voie de développement, en raison du changement de mode de vie de ces populations.

Le présent travail est une étude qui a été réalisée par un groupe des médecins de l'hôpital universitaire de Washington (Institut de Recherche Cardiovasculaire). Sur 375 patients, 218 patients d'entre avaient subis une mesure de la fonction vasculaire.

La première partie de cette étude comprend l'évaluation des différentes caractéristiques biologiques et cliniques des patients telles que LDL cholestérol, HDL cholestérol et l'hypertension...etc (tableau V.4).

La deuxième partie de cette étude porte sur l'évaluation de la fonction endothéliale dépendante en utilisant une perfusion d'acétylcholine intra-coronaire ainsi que l'évaluation de la fonction indépendante de l'endothélium faite avec une perfusion de nitroprussiate de sodium et de l'adénosine ainsi, que l'étude de la sérologie des patients vis-à-vis des agents pathogènes individuels ( CMV, HSV-1, HAV, *H pylori* et *C pneumoniae*) par le dosage immuno-enzymatique et par le test de micro-immuno fluorescence.

Les résultats obtenus par la dilatation médiée par l'ACH démontrent une diminution de la vasodilatation dépendante de l'endothélium chez les patients présentant des anticorps contre les agents pathogènes (plus de 4 agents pathogènes) ( $-50 \pm 4\%$  contre  $-34 \pm 3\%$  de diminution de la CVR) par rapport aux patients séronégatif d'autre part il y'a aucune différence dans les réponses vasomotrices au SNP ou à l'adénosine observée entre les patients séropositif et séronégatif.

De plus, les résultats de la prévalence de la CAD et la séropositivité à des agents pathogènes individuels montre que la fréquence des infections citées auparavant avec chaque organisme était plus élevée chez les patients atteints de coronaropathie que chez ceux atteints de NCA, la différence étant statistiquement significative chez ceux présentant une séropositivité pour le CMV, le VHA et *Helicobacter pylori*.

Enfin l'étude de la fonction endothéliale démontre que les infections sont impliquées dans la genèse de l'athérosclérose en provoquant des lésions endothéliales vasculaires.

**Mot clé :** fonction vasculaire, fonction endothéliale, dysfonction endothéliale, l'athérosclérose.

## ملخص

يعد تصلب الشرايين مشكلة صحية عامة كبيرة. كما أنها مسؤولة عن غالبية الوفيات في الدول الغربية ويبدو أنها آخذة في الارتفاع في البلدان النامية ، بسبب التغيير في نمط حياة هؤلاء السكان. العمل الحالي عبارة عن دراسة تم إجراؤها من قبل مجموعة من الأطباء من مستشفى جامعة واشنطن (معهد أبحاث القلب والأوعية الدموية). من بين 375 مريضًا ، خضع 218 منهم لقياس وظيفة الأوعية الدموية.

يتضمن الجزء الأول من هذه الدراسة تقييم الخصائص البيولوجية والسرييرية المختلفة للمرضى مثل كوليسترول البروتين الدهني منخفض الكثافة وكوليسترول البروتين الدهني عالي الكثافة وارتفاع ضغط الدم ... إلخ ( الجدول V.4 )

يتعلق الجزء الثاني من هذه الدراسة بتقييم الوظيفة البطانة المعتمدة باستخدام تسريب الأسيتيل كولين داخل التاج (الشريان التاجي) وكذلك تقييم الوظيفة المستقلة للبطانة باستخدام نيتروبروسيد الصوديوم والأدينوزين بالإضافة إلى دراسة مصل المرضى ضد مسببات الأمراض الفردية (CMV و HSV-1 و HAV و *H pylori* و *C pneumoniae*) عن طريق مقايسة الإنزيم المناعي وعن طريق التآلق المناعي الدقيق.

تظهر نتائج التوسيع بوساطة ACH انخفاضًا في توسع الأوعية المعتمد على بطانة الأوعية الدموية في المرضى الذين يعانون من الأجسام المضادة الممرضة (أكثر من 4 مسببات الأمراض) (انخفاض بنسبة -50 ± 4% مقابل -34 ± 3% في CVR) مقارنةً بالمرضى السلبيين من ناحية أخرى. في الاستجابات الحركية الوعائية لل SNP أو الأدينوزين التي لوحظت بين المرضى موجبي و سلبي المصل.

بالإضافة إلى ذلك ، تظهر نتائج انتشار CAD والإيجابية المصلية لمسببات الأمراض الفردية أن تواتر العدوى المذكورة سابقًا مع كل كائن حي كان أعلى في مرضى CAD مقارنة بمرضى NCA ، وكان الاختلاف ذا دلالة إحصائية في أولئك الذين يعانون من الإيجابية المصلية لـ CMV و HAV و *Helicobacter pylori* .

أخيرًا ، توضح دراسة وظيفة البطانة أن العدوى تشارك في نشأة تصلب الشرايين عن طريق التسبب في آفات بطانة الأوعية الدموية.

**الكلمة المفتاحية:** وظيفة الأوعية الدموية، وظيفة البطانة، الخلل البطني، تصلب الشرايين.

# Summary

Atherosclerosis is a major public health problem due to its morbidity and mortality. It is responsible for the majority of deaths in Western countries and appears to be on the rise in developing countries, due to the change in lifestyle of these populations.

The present work is a study that was carried out by a group of doctors from the University Hospital of Washington (Institute for Cardiovascular Research). out of 375 patients, 218 of them had undergone a measurement of vascular function.

The first part of this study includes the evaluation of the different biological and clinical characteristics of the patients such as LDL cholesterol, HDL cholesterol and hypertension...etc (Table V.4).

The second part of this study concerns the evaluation of the dependent endothelial function using an intracoronary acetylcholine infusion as well as the evaluation of the independent function of the endothelium made with an infusion of sodium nitroprusside and adenosine as well as the study of the serology of patients against individual pathogens (CMV, HSV-1, HAV, *H pylori* and *C pneumoniae*) by the immuno-enzymatic assay and by the micro- immunofluorescence.

ACH-mediated dilation results demonstrate decreased endothelial-dependent vasodilation in patients with pathogen antibodies (more than 4 pathogens) ( $-50 \pm 4\%$  vs  $-34 \pm 3\%$  decrease in CVR) compared to seronegative patients on the other hand there is no difference in vasomotor responses to SNP or adenosine observed between seropositive and seronegative patients.

Additionally, the results of CAD prevalence and seropositivity to individual pathogens show that the frequency of the previously cited infections with each organism was higher in CAD patients than in NCA patients, the difference being statistically significant in those with seropositivity for CMV, HAV and *Helicobacter pylori*.

Finally, the study of endothelial function demonstrates that infections are involved in the genesis of atherosclerosis by causing vascular endothelial lesions.

**Key word:** vascular function, endothelial function, endothelial dysfunction, atherosclerosis.

# Liste des tableaux

<b>Tableau I.1 :</b> Définitions des lésions aux différents stades de l'histoire naturelle de l'athérosclérose dans la classification de l'AHA ( <b>Joseph Emmerich, Patrick Bruneval .. 2000</b> ).....	16
<b>Tableau II.2:</b> présentation des antioxydants enzymatique et non enzymatique ( <b>Rahman,Biswas, et Kode 2006, Perein Minisini et al 1994</b> ). .....	25
<b>Tableau II.3:</b> principal médiateurs chimiques de l'inflammation ( <b>Abdelhamid H Elgazzar et al, 2015</b> ).....	30
<b>Tableau V.4 :</b> caractéristique de tous les patients. ....	48
<b>Tableau V.5 :</b> Association entre les agents pathogènes individuel et la présence de coronaropathie. ....	49
<b>Tableau V.6:</b> Réponses coronariennes micro-vasculaires et épocardiques à l'ACH et au SNP selon la séropositivité à l'infection individuelles.....	51

# Liste des figures

<b>Figure I.1 :</b> structure d'une artère normale selon la fédération française de cardiologie (2016).....	12
<b>Figure I.2 :</b> cascade d'événements impliqués dans la genèse de l'athérosclérose (Gerhard H et al..2003). .....	13
<b>Figure I.3 :</b> Processus de la formation de la plaque d'athérome (Glass CK , Witztum, J.L ..2001).....	18
<b>Figure II.4:</b> mécanismes physiologiques de la défense antioxydant (Joel Pincemail et... 26	
<b>Figure II.5:</b> Vaso-contraction et vaso-relaxation de l'endothélium (Matz et al. 2003). 28	
<b>Figure II.6:</b> Processus de diapédèse (Engelhardt, B. et al. 2012). .....	32
<b>Figure III.7:</b> cellule endothéliale respectivement au repos et activée (Demuth K, et al. 1995).....	37
<b>Figure III.8:</b> action physiologique de l'endothélium et interaction avec les cellules musculaires lisses par le biais notamment des peptides vaso –active (M. ELBAZ, J.E. ARNAL. 2006).....	39
<b>Figure III.9:</b> Intégration des processus inflammatoires au cours de développement de l'athérosclérose (Oliver Soehnlein and Peter Libby. 2021).....	40
<b>Figure IV.10:</b> Figure montrée l'appareille d'angiographie cardiaque.....	44
<b>Figure IV.11:</b> cathéter guide de 6 french .....	45
<b>Figure IV.12 :</b> Fil de flux doppler .....	46
<b>Figure V.13 :</b> En haut, relation entre la séropositivité de l'agent pathogène et le pourcentage de prévalence de coronaropathie non légère (plaques ou 1 maladie vaisseau), ou multi-vaisseaux (2 ou 3 vaisseaux). La tendance linéaire globale attient une signification à $p < 0,001$ , Bas, OR Ajusté pour la présence de coronaropathie (ajustée pour la présence d'hypertension, d'hypercholestérolémie, de diabète, de tabagisme, d'âge et de sexe) (IC à 95% pour 2 ou 3 infection, 1,0 à 3,8 ; 4 à 5 infections, 2,0 à 8,3). .....	50
<b>Figure V.14:</b> Effets de la charge pathogène sur les modifications du débit sanguin coronaire et de la résistance vasculaire coronarienne en réponse à l'ACH, au SNP et à l'adénosine chez tous les patients. *P < 0,02, *P < 0,01. ....	52
<b>Figure V.15:</b> Effets de la charge pathogène sur les modifications du débit coronaire et de la résistance vasculaire coronarienne en réponse à l'ACH, au SNP et à l'adénosine chez les patients ayant des artères normales. *P < 0.05, **P= 0.01. ....	53

# Liste des abréviations

**ACH** : Acétyle choline

**ADN** : Acide Désoxyribonucléique

**ADP** : Adénosine déphosphore

**AHA**: American Heart Association

**Ang II**: Angiotensine **II**

**ATP** : Adénosine triphosphate

**APOB** : Apoprotéine

**AV C** : Accident Vasculaire Cérébral

**BK** : Bradykinine

**CAAS** : Système d'analyse angiographie cardiovasculaire

**CAD** : coronaropathie d'athérosclérose

**CAT** : Catalase

**CBF** : Vitesse de flux sanguine coronaire

**CD4**: **Cluster** of differentiation 4

**CD40**: Cluster of differentiation 40

**CE** : Cellules endothéliale

**CML** : Cellules musculaire lisse

**CMV** : Cytomégalovirus

*C pneumoniae* : *Chlamydia pneumoniae*

**CRP** : protéine C-réactive

**DSC** : Débit sanguin coronaire

**DCE** : Dysfonctionnement des cellules endothéliales

**EDHF** : Facteur hyperpolarisant dérivé de l'endothélium

**ED**: Diameter épicaordique

**EDRF**: Endothelium-derived-relaxing factor

**EROs** : Espèces réactives d'oxygène

**ET-1** : Endotheline-1

**FDR** : Facteur de risque

**GPX** : Glutathion peroxydase

**GR** : Glutathion réductase

**HAV** : virus de l'hépatite A

**HDL** : Lipoprotéine de haute densité

***H pylori*** : *Helicobacter pylori*

**HSV-1** : virus de l'herpès simplex-1

**HTA** : Hypertension artérielle

**H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>** : Peroxyde d'hydrogène

**IC** : Insuffisance coronaire

**ICAM-1** : Intracellular adhesion molecule 1

**IgA** : Immunoglobuline-A

**IgG** : Immunoglobuline-G

**IL-10** : Interleukine 10

**LDL** : Lipoprotéine de faible densité

**LpA** : Lipoprotéine a

**MCP-1** : monocyte chemoattractant protein-1

**MCV** : Maladie cardiovasculaire

**MCSF** : Macrophage colonystimulating factor

**MEX** : Matrise extracellulaire

**MMP** : Metallo protéinases

**NADPH** : Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate

**NCA** : Non classé ailleurs

**NO** : Monoxyde d'azote

**NOS** : Nitric oxyde synthétase

**NF-Kb**: **Nuclear** factor kappa B

**NS** : Non significatif

**OH\*** : Radicale hydroxyle

**O<sub>2</sub>\*** : Anion super-oxyde

**OMS** : Organisation Mondial de Santé

**ONOO<sup>·</sup>** : Peroxynitrit

**OR**: Odds ratio

**P**: Charge pathogène

**PAI** : Inhibiteur de l'activateur du plasminogène

**PGI<sub>2</sub>** : Prostacycline 2

**Q10** : Coenzyme 10

**RLO** : Radicaux libre d'oxygène

**ROOH:** Hydro-peroxyde  
**ROO\*:** Radical peroxyde  
**ROS :** Reactive oxygen species  
**RVC :** résistance vasculaire coronaire  
**SAS :** Logiciel d'analyse statistique  
**SEM :** Erreur-type de la moyenne  
**SH :** Groupement sulfhydryle  
**SNP :** nitroprussiate de sodium  
**SOD:** Superoxyde dismutase  
**SREBP:** Sterol Regulatory Element Binding Protéine  
**TNF alpha:** Tumor necrosis factor alpha  
**TXA-2 :** Tromboxane A2  
**VCAM-1 :** Vascularcell adhésion molecule 1  
**VLDL:** Very low density lipoprotein

### Introduction Générale

L'endothélium est une couche monocellulaire qui joue un rôle dans la régulation des phénomènes vasomoteurs. C'est une barrière physique régulant la perméabilité entre la phase tissulaire, pariétale, du vaisseau et la phase circulante, liquide. Il possède des fonctions paracrines et autocrines, modulant la vasomotricité artérielle, l'adhésion et la pénétration leucocytaires, l'adhésion et l'agrégation plaquettaires, la coagulation et la fibrinolyse, la prolifération et la différenciation des cellules musculaires lisses du média.

La dysfonction endothéliale est un facteur clef dans l'apparition des complications cardiovasculaires associées à des pathologies vasculaires telles que l'hypertension artérielle, l'athérosclérose ou à des pathologies non vasculaires comme le diabète ou l'insuffisance rénale chronique.

Elle est associée à une hyperactivité cellulaire de l'endothélium ou une modification conformationnelle, qui se caractérise par une potentialisation des capacités de contraction du vaisseau ou une perte de ses capacités de relaxation.

La dysfonction endothéliale contribue à la phase d'initiation de l'athérosclérose, mais il est maintenant clairement établi qu'elle participe également à la progression et l'évolution des plaques conduisant aux complications de la maladie.

L'athérosclérose est une pathologie inflammatoire chronique multifactorielle à évolution lente, a été vue comme un processus par lequel des éléments inertes s'assemblaient jusqu' à obstruer la lumière artérielle, menant ainsi aux maladies cardiovasculaires.

L'athérosclérose est une association variable de remaniements de l'intima des artères de gros et moyen calibre, consistant en une accumulation local de lipides, de glucides complexes, de sang et de produits sanguins, de tissu fibreux et de dépôt calcaires ; le tout s'accompagnent de modification de la média, cette maladie est la première cause de mortalité au niveau mondial et la cause la plus fréquente d'IDM.

Le mémoire s'articule au tour de quatre parties. La première partie est consacrée à la connaissance de l'athérosclérose du point de vue historique, épidémiologique et physiopathologique. La deuxième partie est représentée par un rappel général sur la dysfonction endothéliale et ses principaux mécanismes. La troisième partie est consacrée à l'influence de la dysfonction endothéliale sur le développement de l'athérosclérose.

## **Introduction Générale**

---

Enfin, une partie expérimentale concernant la prédisposition à l'athérosclérose par les infections ainsi que l'implication de la dysfonction endothéliale dans le développement de l'athérosclérose

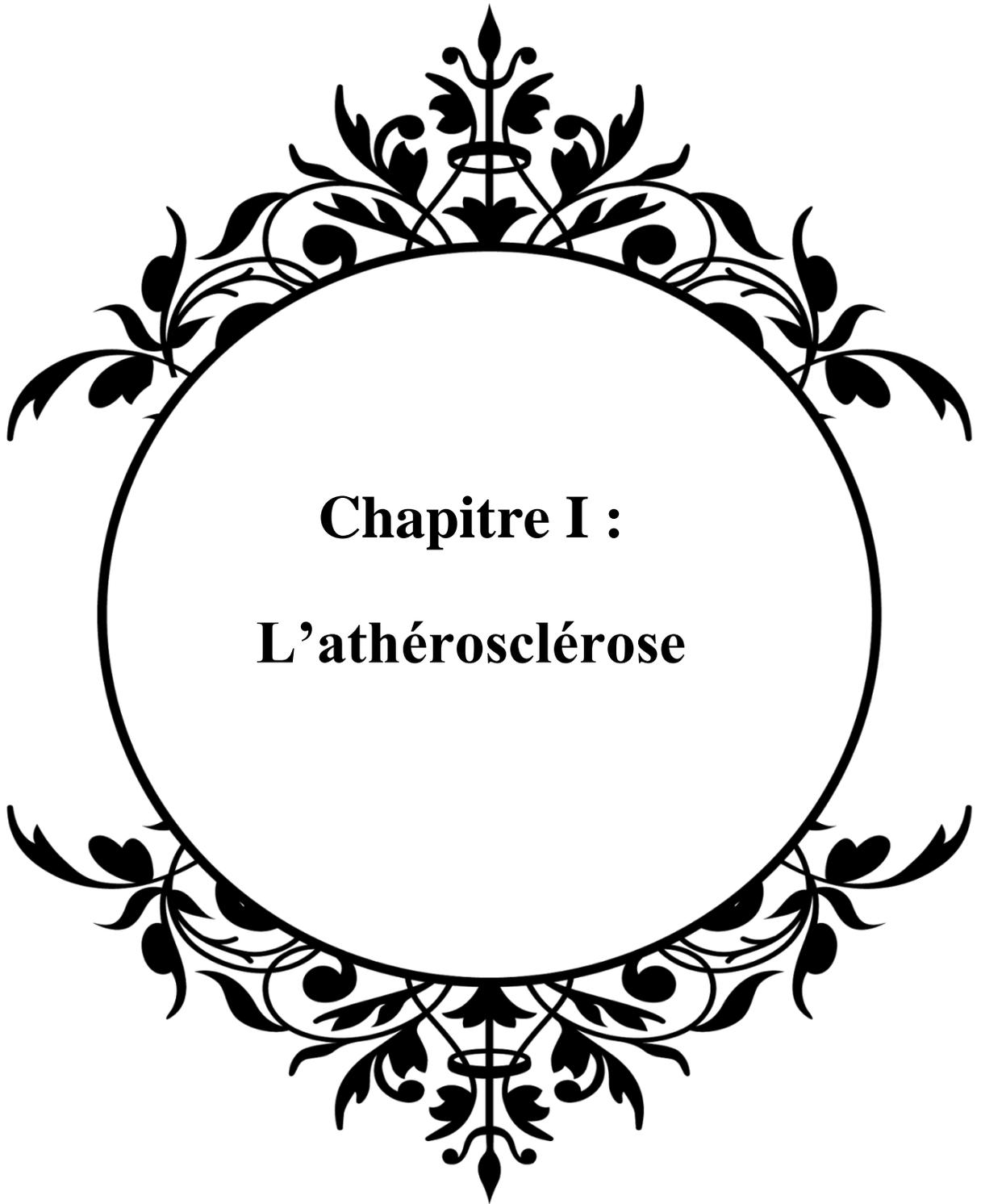
## **Problématique**

En raison de l'augmentation du nombre de patients atteints d'athérosclérose dans le monde nous nous sommes interrogés sur l'implication de la dysfonction endothéliale sur l'apparition et le développement des plaques athéromateuses.

## **Objectif de l'étude**

Dans cette enquête, ils ont déterminé s'il existe une relation entre la charge pathogène et la gravité de la coronaropathie et émis l'hypothèse qu'une telle prédisposition pourrait être secondaire à un dysfonctionnement endothéliale vasculaire coronaire.

# **Partie bibliographique**



**Chapitre I :**  
**L'athérosclérose**

### I) Généralités sur l'athérosclérose

#### I.1) Historique

Le mot « athérosclérose » a été inventé en 1904 par Félix Marchand à partir du grec athéré qui veut dire bouillie et de sklérose qui veut dire dur. **(Joseph Emmerich, Patrick Bruneval, 2000)**

En 1755 ;Albrecht Von Haller ,proposa le terme d'athérome ,de athéra qui veut dire « bouillie » en grec ,pour désigner les épais dépôts graisseux qui encombrant la lumière des artères. **(Pierre corvol, Nicolas Postel-Vinay, 2008)**

Les études de Ruffer en 1911 et de Randall Thompson en 2013 ,ont permis de mettre en évidence la présence de lésions d'athérosclérose sur des momies égyptiennes , dont les plus anciennes datent de plus de 3000ans . **(Abdelfattah, A et al., 2013)**

#### I.2) Définition

L'athérosclérose est une affection chronique dont les manifestations symptomatiques sont le plus souvent tardives , survenant dans la seconde partie de la vie . **(M .ELBAZ et al., 2006)** ,durant plusieurs décennies ,les lésions vont se développer silencieusement ,puis vont apparaitre des signes en rapport avec l'obstruction progressive des artères et /ou des complications thrombotiques aiguës qui peuvent survenir à tout moment sur une plaque évoluée et qui font toute la gravité de la maladie. **(E .VAN BELLE, et al., 2006)**

L'athérosclérose se traduit selon l'OMS par le remaniement de l'intima des artères de gros et moyen calibre consistant en une accumulation focale de lipides, glucides complexes, de sang et de dépôts calcaires, avec remaniements de la média. **(Lacolley, 2007).**

#### I.3) Epidémiologie

##### I.3.1) Epidémiologie mondiale

L'athérosclérose et les complications cardiovasculaires qui lui sont associées représentent la première cause de mortalité dans les pays industrialisés **(Adeyi OS, et al., 2007).**

## Chapitre I : L'athérosclérose

---

Elles causent la mort de 17 millions de personnes par an (30% de la mortalité mondiale) ,80% se produisent dans les pays à faible et moyen revenu. (**Beaglehole et al., 2008**)

A l'échelle mondiale, le nombre des décès par MCV sera estimé à 23.6 millions en 2030 du fait du vieillissement général de la population.(**Mendis S, et al., 2011**)

### I.3.2) En Algérie

les maladies cardio-vasculaires constituent la première cause de décès en Algérie .Elles sont responsables de la mort d'un Algérien sur 4, soit 40 000 morts par an .L'augmentation d'événements et d'accidents cardio-vasculaires est lié, selon eux , directement au changement du mode de vie des Algériens.(**Djamila kourta ,2018**)

## II) Facteurs de risque

Les principales études n'ont pu mettre en évidence une cause univoque ni de la formation de la plaque d'athérosclérose ni du mécanisme de survenue de ces complications. Elles ont par contre permis d'individualiser un certain nombre de variables prédictives, variables qu'il est convenu d'appeler facteurs de risque de l'athérosclérose. Parmi les facteurs de risque identifiés pour l'athérosclérose, certains sont aujourd'hui bien connus et peuvent être classés en facteurs non modifiables (constitutionnels) et facteurs modifiables (environnementaux), cependant de nouveaux FDR sont en cours de validation(**Riesen, 2008**).

### II.1) facteurs non modifiables

#### ➤ Age :

Il existe une corrélation importante entre l'âge et l'athérosclérose. Les lésions apparaissent en précoce et se développent tardivement avec ou sans symptômes cliniques, la prévalence des maladies MCV augmente avec l'âge de la population (**Bura Rivière A, Mahé G 2016**).

#### ➤ Sexe :

Les hommes sont plus susceptibles aux accidents cardiovasculaires que les femmes avant la ménopause, la prévalence tend à s'équilibrer après 75 ans (**Bayard, F, et al., 2004**).

## Chapitre I : L'athérosclérose

---

### ➤ **Hérédité (Histoire familiale) :**

L'histoire familiale de la maladie cardiovasculaire peut améliorer la stratification du risque, la présence d'une maladie cardiovasculaire précoce chez un parent de premier degré (inférieure de 55 ans chez le père, inférieure de 65 ans chez la mère) double le risque d'événements cardiovasculaires (**Lloyd-Jones DM, Nam BH et al., 2004**).

## **II.2) facteurs modifiables**

### ➤ **Tabagisme :**

Le tabagisme continue d'être un facteur de risque majeur pour les maladies cardiovasculaires (MCV) et la principale cause évitable de décès dans le monde (**Takahisa Kondo et al., 2019**).

### ➤ **Diabète :**

Les diabètes de type I et de type II sont des facteurs de risque puissants et indépendants de coronaropathie, d'accident vasculaire cérébral et de maladie artérielle périphérique. L'athérosclérose représente pratiquement 80% de tous les décès chez les patients diabétiques. L'hyperglycémie induit un grand nombre d'altérations au niveau cellulaire du tissu vasculaire qui accélèrent potentiellement le processus d'athérosclérose (**Doron Aronson et al., 2002**).

### ➤ **Hypertension artérielle :**

L'HTA est l'un des facteurs de risque cardiovasculaire les mieux étudiés, ainsi la mortalité cardiovasculaire est multipliée par trois lorsque la pression systolique est supérieure à 160 mm Hg. L'élévation de la pression diastolique est également corrélée au risque cardiovasculaire. Plus récemment, a été établi un lien entre la pression pulsée qui représente la différence entre la systolique et la diastolique et le risque cardiovasculaire (**Laurent L. et al., 2002**).

### ➤ **Obésité :**

Définie par un index de masse corporelle (poids /taille<sup>2</sup>) supérieur à 30, (**Laurent Larifla, 2002**). Elle est associée à une augmentation du risque cardiovasculaire, et joue un rôle important dans l'athérosclérose. L'obésité entraîne des modifications structurelles et fonctionnelles du cœur, ce qui provoque une insuffisance cardiaque (**Imre Csige et al., 2018**).

### ➤ Dyslipidémies :

La dyslipidémie est une cause majeure de maladies cardiovasculaires artérioscléreuses et de sa progression vers des complications cliniques, telles que les syndromes coronaires aigus et les accidents vasculaires cérébraux (**D Sinning et al., 2016**) .

Des niveaux élevés de lipoprotéines de basse densité (LDL), et de faibles niveaux de lipoprotéines de haute densité (HDL) sont associés à l'infarctus du myocarde et à l'AVC .conformément à ces informations ,le » LDL est considéré comme le « mauvais » cholestérol , et des niveaux inférieurs sont meilleurs , tandis que le HDL est considéré comme le « bon » cholestérol , et des niveaux plus élevés sont meilleurs (**sadiGulec et al., 2020**).

### III) La prévention des maladies cardiovasculaires

La prévention des maladies cardio-vasculaires concerne les sujets qui n'ont pas de pathologie cardio-vasculaire connue (prévention primaire), et les patients ayant une manifestation cliniquement exprimée comme un angor, un infarctus du myocarde, un accident vasculaire cérébrale, (prévention secondaire).(Anaes, 2004)

#### III.1) prévention primaire

L'objectif de la prévention primaire est de dépister et de prendre en charge les facteurs de risque cardio-vasculaire, et de mettre en place des mesures hygiéno-diététiques et thérapeutiques afin d'éviter, limiter ou retarder le développement d'une pathologie cardio-vasculaire (**Anaes, 2004**).

##### ▪ Mesures hygiéno-diététiques :

Parmi les mesures hygiéno-diététiques, on peut citer :

- **l'hygiène alimentaire** : de minimiser la consommation de gras transe, de viandes rouges transformées, de glucides raffinés et de boissons sucrées. Pour la baisse poids une restriction caloriques (**Donna. K et al., 2019**)
- **l'arrête du tabac** : Arrêter de fumer apporte des bénéfices rapides et reconnus qui représentent la meilleure prévention contre ces pathologies aux conséquences dramatiques .Lorsque la consommation de tabac s'arrête après la survenue d'un accident cardiovasculaire , le risque de récurrence est réduit 50% (**Donna.k et al., 2019**).

## Chapitre I : L'athérosclérose

---

- **La lutte contre la sédentarité** : le fait de bouger régulièrement améliore la circulation sanguine, accroît la concentration d'oxygène dans l'organisme et fait baisser les taux de glucose et de lipides dans le sang, il est recommandé de pratiquer au moins 30 minutes d'activité physique par jour (**M comme Mutuelle, 2021**).

### III.2) Prévention secondaire

La prévention secondaire cherche à éviter la survenue des complications, et repose sur différentes interventions d'efficacité démontrée associant une modification des comportements et styles de vie (exemple : sevrage tabagique, activité physique) et de traitements médicamenteux (antihypertenseur, antidiabétique, hypocholestérolémiant, antiagrégant plaquettaire). (**Anaes, 2004**) et lutte contre les facteurs de risque vasculaires reconnus (**Maria-célineBonine et al., 2011**).

- **Exercice Physique** :

Il atténue le stress et favorise le maintien d'un bon état général. Il faut marcher le plus possible, monter les escaliers, pratiquer la natation et la bicyclette si possible.

- **Cholestérol** :

C'est l'un des principaux facteurs de risques de la maladie coronaire. Le « mauvais cholestérol » ou LDL-cholestérol (Low Density Lipoproteins) favorise l'athérosclérose, son taux doit être inférieur à 1,0 g/L après un infarctus du myocarde. Le « bon cholestérol » HDL (High Density Lipoproteins) doit être supérieur à 0,35 g/L de sang. Les triglycérides doivent être inférieurs à 1,5g/L de sang. Une consultation diététique est le plus souvent possible en cours d'hospitalisation.

- **Tabac** :

Le sevrage tabagique réduit le risque de récurrence après un accident cardiovasculaire. Il faut dire au patient qu'il n'est jamais trop tard pour arrêter de fumer. Un soutien psychologique au sevrage est indispensable, la nicotine provoquant une dépendance physique, pour ce faire il existe des consultations antitabac.

## Chapitre I : L'athérosclérose

---

- **Hypertension Artérielle (HTA) :**

Expliquer au patient que la pression artérielle (PA) est le reflet de la pression du sang dans les artères, elle s'exprime en 2 chiffres : la pression artérielle ne doit pas dépasser 140/85 mmHg (millimètres de mercure). Dans certains cas, on peut conseiller l'achat d'un appareil électronique de mesure de la PA. Néanmoins, l'auto-mesure ne remplace en aucun cas les consultations médicales et il faut bien préciser au patient qu'il doit consulter le médecin en cas des chiffres tensionnels élevés.

- **Diabète :**

Il s'agit d'un trouble du métabolisme des hydrates de carbone qui se traduit par une élévation anormale du taux de sucre dans le sang. Le diabète est un puissant facteur de risque d'athérosclérose. La glycémie doit être surveillée et maintenue dans les normes 0.80 à 1.20 g/L.

- **Surcharge Pondérale :**

Elle entraîne un surcroît de travail cardiaque néfaste, en plus de son rôle aggravant pour le diabète de type 2 et l'HTA. Il est fortement conseillé de recourir à l'aide d'un(e) diététicien(ne), qui décèlera les erreurs alimentaires et aidera le patient à retrouver un poids normal (Maria –CélineBonin et al., 2011).

### IV) Physiologie de la paroi artérielle

Les artères sont des vaisseaux qui assurent la distribution du sang à haute pression éjecté des ventricules cardiaques vers les différents tissus du cœur. Ils peuvent être classés en trois catégories : Les artères élastiques, les artères musculaires et les artéioles.

Les vaisseaux, en particulier les artères, ne sont pas de simples conduits passifs mais composent un véritable organe dont la structure varie selon les territoires et dont la fonction est soumise à différents systèmes de régulation, fin, local et systémique. Cette organisation permet de transformer le flux pulsatile imposé par la pompe cardiaque en un flux tissulaire périphérique continu, tout en adaptant les régimes de pression et de débit sanguin aux besoins de chaque territoire (Perez –Martain A et al., 2016).

### **IV.1) Structure de l'artère**

La paroi artérielle est composée de trois tuniques concentriques morphologiquement distinctes. A partir de la lumière du vaisseau, on distingue l'intima, la media, puis l'adventice. Chaque tunique a une fonction propre dépendante de sa composition cellulaire et moléculaire ainsi que de son organisation (**Gervois P, et al., 2011**)

#### **IV.1.1) L'intima**

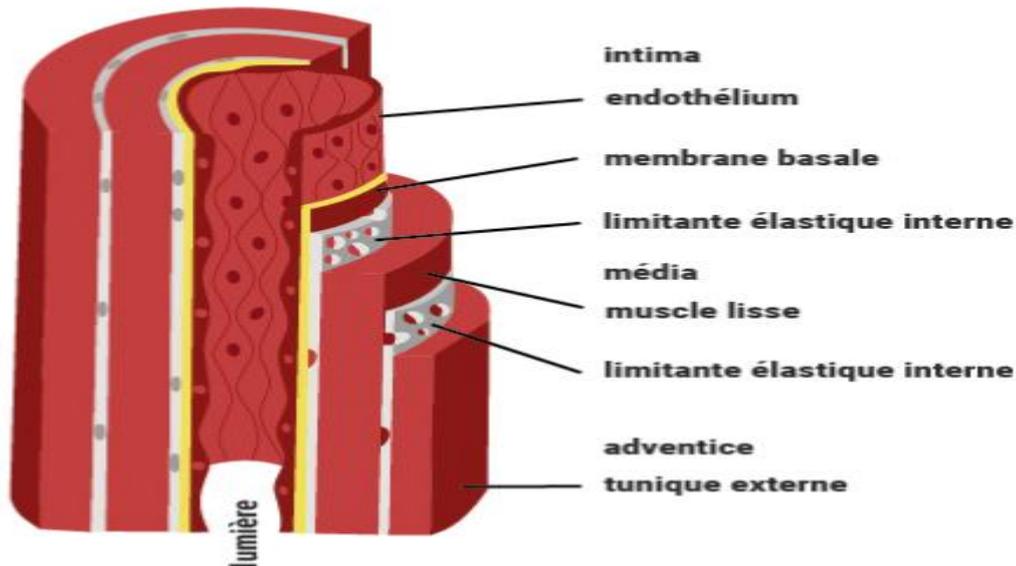
Est une tunique fine dans la paroi artérielle saine, à peine visible en microscopie optique, et constituée successivement de l'endothélium, de la couche sous-endothéliale et de la limitant élastique interne. L'endothélium correspond à la surface luminale de la paroi, en contact direct avec le sang circulant. Il est formé d'une monocouche continue de la cellule endothéliale aplatie et jointive reposant sur une membrane basale. La couche sous endothéliale de l'intima est formée de tissu conjonctif composé de fibres de collagène, de quelques fibres élastiques, de cellules musculaires lisses (CML) produisant les macromolécules de la matrice extracellulaire (MEC), et de nombreuses cellules du système immunitaire. La limitant élastique interne est composée d'une lame de fibres élastiques constituée d'élastine. Elle sépare l'intima de la media.

#### **IV.1.2) La media**

La tunique la plus épaisse dans la paroi artérielle saine. Est essentiellement composée de CML, empilées de façon concentrique en couches perpendiculaires au flux sanguin, formant des unités lamellaires. Chaque unité lamellaire est constituée de CML entourées d'une MEC composée de protéines fibreuses et élastiques (collagène et élastine), et de protéoglycannes de la substance fondamentale. Une lame d'élastine, la limitant élastique externe, sépare la media de l'adventice. Cette limitant n'est retrouvée qu'au niveau des vaisseaux de gros calibre.

#### **IV.1.3) L'adventice**

Elle est la tunique la plus externe de la paroi artérielle, partant de la lumière. Son épaisseur est extrêmement variable selon des territoires artériels. L'adventice est constitué d'un tissu conjonctif peu organisé, riche en collagènes fibrillaires et en fibres élastiques, et fibroblastes.



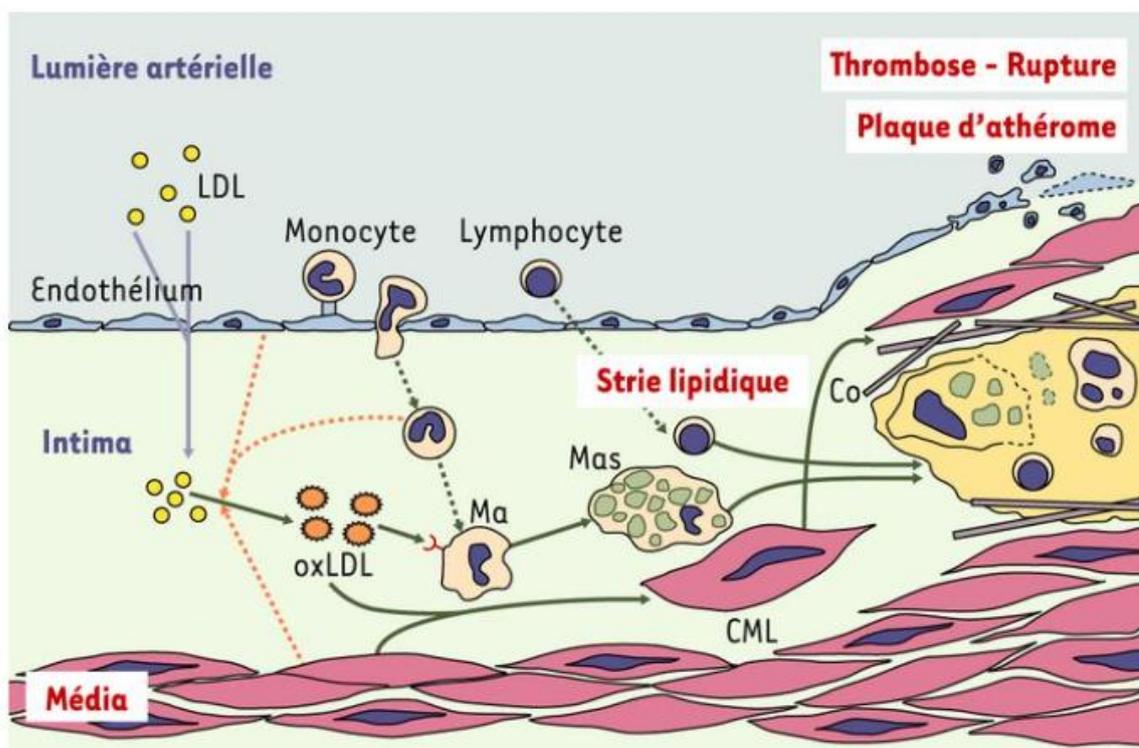
**Figure I.1** : structure d'une artère normale selon la fédération française de cardiologie 2016.

### V) Physiopathologie de l'athérosclérose

#### V.1) Cascade d'événements impliqués dans la genèse de l'athérosclérose.

L'athérosclérose est déclenchée par une lésion de l'endothélium entraînant une altération de la fonction endothéliale. Les facteurs de risque sont généralement la cause de ces dommages par une ou plusieurs des voies suivantes:

- Des taux élevés des lipoprotéines de basse densité oxydées (LDL);
- Les radicaux libres tels que les espèces réactives de l'oxygène (ROS);
- Les concentrations plasmatiques élevées d'homocystéine;
- Des micro-organismes infectieux tels que le virus de l'herpès ou *Chlamydia pneumoniae* (Jane s ,Johnson GJ ,2010)



**Figure I.2 :** cascade d'événements impliqués dans la genèse de l'athérosclérose (Gerhard H et al., 2003).

### V.1.1) pénétration et oxydation des LDL dans L'intima

La première étape de la formation de la plaque est l'accumulation de lipoprotéines de basse densité (LDL, LDL-cholestérol) dans l'intima. Trois lipoprotéines majeures sont le plus souvent observées dans les lésions et sont considérées comme athérogènes lorsqu'elles sont présentes en excès dans le plasma : LDL,  $\beta$ -VLDL et la lipoprotéine a (Lpa) (Glass CK et al., 2001).

La morphologie et la perméabilité des cellules endothéliales sont modulées par des forces de cisaillement qui lui sont appliquées (CHatzizisis Y S et al., 2007).

Dans les zones artérielles où le flux laminaire est perturbé, la diminution des forces de cisaillement augmente la perméabilité de l'endothélium et facilite l'infiltration des LDL dans l'espace sous-endothélial (Gimborne MA et al., 2000). De plus, la diminution des forces de cisaillement entraîne une activation endothéliale des SREBP (Sterol Regulatory Element Binding Protein) qui vont réguler positivement l'expression des gènes codant pour le récepteur des LDL et le cholestérol synthéase (LIUY et al., 2002).

## **Chapitre I : L'athérosclérose**

---

Dans un contexte d'hyperlipidémie, ceci contribue à une augmentation de la captation et de la synthèse des LDL par les cellules endothéliales à l'origine d'une accumulation sous-endothéliale de LDL. Le passage des LDL à travers l'endothélium est facilité par une concentration circulante élevée et par la petite taille des LDL : plus elles sont petites, plus elles sont athérogènes (**Carmena R et al.,2004**)

Une fois l'endothélium traversé, ces LDL se retrouvent dans l'espace sous-endothélial où elles restent piégées en raison d'interactions qui s'établissent entre des constituants de l'apoprotéine B100 (apoB100) et les protéoglycanes de la matrice (**Borén J et al., 1998**) .

La survenue préalable d'une dysfonction endothéliale conduit à une production d'espèces réactives de l'oxygène (**Dietrich A et al., 2003**), qui vont attaquer la partie lipidique et protéique des LDL emprisonnées dans l'intima. Ce processus aboutit à l'oxydation des LDL et à la formation de produits dérivés (lipoprotéines) qui induisent l'expression de molécules d'adhésion par les cellules endothéliales permettant le recrutement des leucocytes sur le site de la lésion (**Napoli C et al.1997**).

### **V.1.2) Recrutement des leucocytes**

Les monocytes/macrophages dans la plaque ont la capacité de se multiplier. Le Macrophages Colony Stimulating Factor (M-CSF), facteur hématopoïétique de différenciation et de prolifération des monocytes, est produit localement par les cellules endothéliales et les cellules musculaires lisses de la plaque d'athérosclérose humaine, puis par le macrophage lui même. La multiplication et la différenciation des monocytes en macrophages dans la plaque est d'une importance capitale dans le processus athérogène.(**Smith JD et al., 1995**).

### **V.1.3) Formation des cellules spumeuses**

Pour se transformer en cellules spumeuses, les macrophages internalisent des LDL modifiées (et/ou oxydées) par l'intermédiaire de récepteurs dits scavenger. A l'inverse du récepteur des LDL natives (récepteur apoB100/E), les récepteurs scavengers ne sont pas sous le contrôle inhibiteur du contenu intracellulaire en cholestérol (**Winther LC et al ,..2000**) , ce qui permet une captation de grandes quantités de LDL oxydées. Les macrophages se surchargent en cholestérol et se transforment en cellules spumeuses qui vont s'accumuler dans la paroi artérielle (**Tontonoz P et al.1998**) .Pour former les stries

## **Chapitre I : L'athérosclérose**

---

graisseuses caractéristiques des lésions précoces de l'athérosclérose. La majorité des cellules spumeuses retrouvées dans les lésions athéroscléreuses proviennent des macrophages, mais les cellules musculaires lisses peuvent également se surcharger en lipides provenant de la captation des LDL modifiées (et/ou oxydées) par l'intermédiaire des récepteurs scavengers (Stary HC et al, 1994).

### **V.1.4) Migration et prolifération des cellules musculaires lisses (Chape fibreuse)**

Les cellules musculaires lisses retrouvées dans la média expriment majoritairement des molécules impliquées dans les fonctions contractiles comme la chaîne légère de la myosine, ou de l' $\alpha$ -actine. A l'inverse, les cellules musculaires lisses retrouvées dans l'intima expriment peu ces protéines contractiles, ont un indice prolifératif plus élevé et une plus grande capacité à synthétiser des molécules de la matrice extracellulaire, des protéases et des cytokines (Owens JK et al., 2004).

La migration, la prolifération, et la synthèse de matrice extracellulaire par les cellules musculaires lisses permettent la formation d'une chape fibreuse qui va recouvrir le cœur lipidique de la plaque (Raines EW et al., 1993).

### **V.2) Classification macroscopique et histologique des lésions de l'athérosclérose**

La classification histologique des lésions d'athérosclérose se fait sur deux champs, sur le plan macroscopique, l'OMS propose les quatre grades suivants :

- **Grade I** : stade débutant constitué surtout de stries lipidiques ;
- **Grade II** : stade moyen comportant des plaques athéroscléroses non compliquées
- **Grade III** : plaques ulcérées et nécrosées avec hémorragies ;
- **Grade IV** : plaques massivement calcifiées et ulcérées ;(collège Française des Pathologistes., 2012).

Sur le plan histologique, une classification plus détaillée, élaborée par Hubert Stary et approuvée par American Heart Association(AHA) en 2000 reposant sur l'observation d'un grand nombre d'artères d'enfants et d'adultes jeunes, qui divise les événements pathologiques en six stades de gravité croissante. (Tabl I.1) (Richard W.James. 2015)

## Chapitre I : L'athérosclérose

**Table I.1** : Définitions des lésions aux différents stades de l'histoire naturelle de l'athérosclérose dans la classification de l'AHA (Joseph Emmerich, Patrick Bruneval .. 2000)

Types de lésions	Age d'apparition Habituel	Corrélations anatomocliniques
Lésions précoces <b>Type I</b> Macrophages spumeux isolés	0-10 ans	Absence complète de manifestations
<b>Type II</b> Stries lipidiques : macrophages et quelques cellules musculaires lisses spumeuses	0-10 ans	Aucune manifestation
<b>Type III</b> Stries lipidiques auxquelles se rajoute une discrète accumulation de lipides extracellulaires	Age intermédiaires, après 20 ans	Aucune manifestation Clinique
Lésions avancées <b>Type IV</b> Athérome : formation d'un centre lipidique sans fibrose	Après 40 ans	Manifestations cliniques possibles
<b>Type V</b> Fibro-athérome -Va : centre lipidique avec chape fibreuse -Vb : en plus, calcifications -Vc : plaques athéroscléreuses fibreuses avec centre lipidique minuscule ou absent	Après 40 ans	Manifestations cliniques possibles dépendant essentiellement du degré de sténose
<b>Type VI</b> Athérosclérose compliquée -VIa : ulcération -VIb : hématome ou hémorragie intra-plaque -VIc : thrombose	Après 40 ans	Manifestations cliniques possibles : fréquentes mais pas constantes

### V.3) Evolution de la plaque

La plaque se développe longtemps sans altérer le calibre vasculaire, car le vaisseau s'adapte par un élargissement compensatoire appelé remodelage vasculaire excentrique. Lorsque la masse intimale excède 40 % de la surface totale de la paroi, le remodelage de la paroi n'est plus suffisant pour contenir la plaque. Son développement se fait alors au détriment de la lumière artérielle et conduit à une sténose progressive. La migration, la prolifération et la synthèse de matrice extracellulaire par les cellules musculaires lisses participent à l'action sténosante des plaques.

Cependant, les manifestations cliniques graves de la maladie athéromateuse sont peu en rapport avec la taille de la plaque mais sont essentiellement dues à son instabilité qui augmente les risques de thrombose (**Mann and Davies, 1996**). Il est largement admis que l'évènement initial entraînant la formation d'un thrombus au niveau d'une plaque athéroscléreuse est la rupture (60% des cas) ou l'érosion (40% des cas) de la plaque, abolissant l'interface endothéliale et mettant en contact le matériel thrombogène contenu dans la plaque et le sang circulant (**Taubman et al., 1997**). Le thrombus formé peut, par son volume ou sa localisation, entraîner une occlusion partielle ou complète de la lumière artérielle, se morceler ou migrer dans un autre territoire artériel, ou être incorporé à la plaque par un processus de cicatrisation qui participe à la croissance de la plaque (**Tedgui and Mallat, 1999**).

La stabilité de la plaque dépend de plusieurs facteurs :

- la présence d'un cœur lipidique important (plus de 40 % de son volume) diminue la résistance physique de la plaque.

- l'épaisseur et la composition de la chape fibreuse : plus la chape fibreuse est épaisse, plus la plaque est stable. Ainsi, sa richesse en cellules musculaires lisses qui synthétisent la matrice extracellulaire contribue à la formation d'une chape fibreuse épaisse et solide, augmentant la stabilité de la plaque (**Burke et al., 2002**). Au contraire, sa richesse en cellules inflammatoires synthétisant des cytokines pro-inflammatoires contribue à un amincissement de la chape fibreuse. En effet les cytokines pro-inflammatoires stimulent l'activité des métalloprotéinases (MMP2, MMP9, MMP3) qui vont dégrader la matrice extracellulaire. De plus, l'IFN  $\gamma$  inhibe la production de collagène par les cellules musculaires lisses (**Kolodgie et al., 2001**).

## Chapitre I : L'athérosclérose

- Par ailleurs, l'apoptose des cellules vasculaires (cellules endothéliales, cellules musculaires lisses, macrophages) augmente la vulnérabilité et la thrombogénicité des plaques. L'apoptose des cellules endothéliales contribue à l'érosion de l'endothélium, et est à l'origine de la formation de micro-thrombi en raison des propriétés pro-adhésives et pro-coagulantes des cellules endothéliales en apoptose (Sugiyama et al., 2004). L'apoptose des cellules musculaires lisses fragilise la chape fibreuse en diminuant sa cellularité et la synthèse de matrice extracellulaire. De plus, la plaque d'athérome est riche en facteur tissulaire, dont l'activation est dépendante de la présence de micro-particules libérées par les cellules en apoptose (principalement les macrophages) responsables de la thrombogénicité de la plaque (Leroyer et al., 2007).

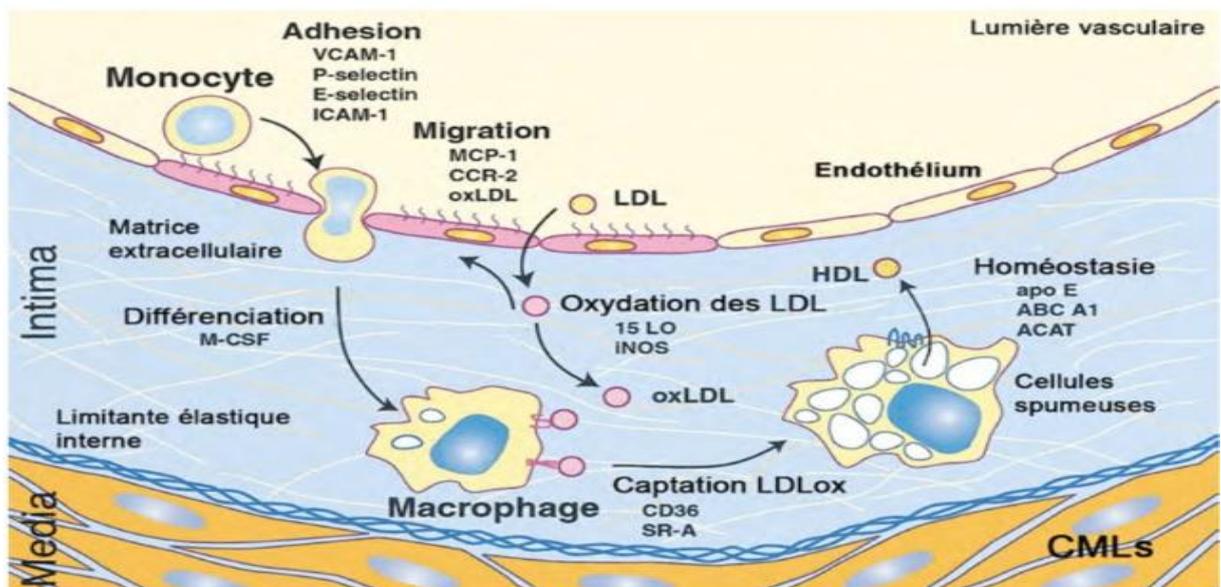


Figure I.3 : Processus de la formation de la plaque d'athérome (Glass CK ,Witztum, J.L ..2001).



**Chapitre II :**  
**La dysfonction endothéliale**

### I) Introduction

la dysfonction endothéliale est un facteur clef de l'apparition de complications cardiovasculaires associées à des pathologies vasculaires telles que l'athérosclérose (Afsar,B et al, 2018), elle correspond classiquement à une diminution de la biodisponibilité du NO. Cette diminution peut être due soit à une réduction de la production du NO, soit à une captation du NO par les espèces réactives de l'oxygène (EROs) lors du phénomène de stress oxydatif (Plutzly.J, 2003. Cai H, Hrrison DG 2000).

### II) Les mécanismes qui influencé sur la fonction endothéliale.

#### II.1) Le stress oxydatif.

##### II.1.1) définition

Le stress oxydatif est issu du déséquilibre entre la production de radicaux libres et leur élimination et est souvent mis en cause dans le développement de plusieurs pathologies, dont l'athérosclérose.

La présence des radicaux libre est normalement de très courte durée. L'organisme possède en quantité des molécules (enzymes) qui activent des réactions qui éliminent ces radicaux libres. De plus, l'organisme peut comptes sur l'utilisation de plusieurs substances (ex : vitamine A, C, E) qui piègent les radicaux libres dès leur apparition. On parle donc ici de substances antioxydants ( Jean-Marc Lavoie, 2017).

#### II.1.2) Les radicaux libre d'oxygènes (ROS).

##### II.1.2.1) Définition

Un radical libre est une espèce chimique, neutre ou chargée, caractérisée par un électron libre dit «célibataire» sur son orbitale externe. L'électron célibataire est conventionnellement représenté par un « \* ». La formation d'un radical libre peut résulter de la rupture homolytique d'une liaison covalent (par opposition à la rupture hétéro-lytique que donnant naissance à des ions de charge opposée) ou d'un transfert d'électron. Ces processus ont lieu par l'apport d'une quantité suffisante d'énergie, lumineuse, thermique ou chimique. Les radicaux libres sont le plus souvent des espèces chimiques très réactives ayant une durée de vie extrêmement courte dans la plus grande majorité des cas (de  $10^{-6}$  à  $10^{-9}$  pour le radical hydroxyle), car elles cherchent à « réparer » leur électron célibataire. Les radicaux libres participent à différents type de réactions radicalaires pouvant induire, soit un processus de réaction en chaine, soit un arrêt de la propagation des

## Chapitre II : La dysfonction endothéliale

---

réactions radicalaires. La durée de vie d'un radical libre est d'autant plus longue et le radical moins réactif que l'électron célibataire a la possibilité d'être délocalisé (par exemple, sur une chaîne organique insaturée ou un cycle), la probabilité de rattachement de l'électron étant alors diminuée (**Johan Libbey, 2008**).

### II.1.2.2) Sources biologique des radicaux libres.

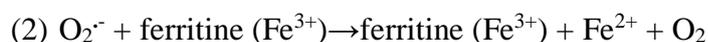
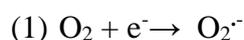
La production de radicaux libres est un phénomène permanent au sein de la matière vivante, l'essentiel de cette production physiologique et/ou pathologique étant associée au métabolisme cellulaire de l'oxygène et aux réactions d'oxydoréduction (**Halliwell et al, 1989**).

### II.1.2.3) Principaux radicaux libre.

Les ROS les plus courantes sont le radical hydroxyle ( $\text{OH}^\bullet$ ), l'anion superoxyde ( $\text{O}_2^\bullet$ ) et le peroxyde d'hydrogène ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ), mais il existe aussi des radicaux libres appelés métaux de transition, tels que le peroxyde d'azote ( $\text{ONOO}^\bullet$ ) et le radical pyroxyde ( $\text{R}\text{OO}^\bullet$ ).

#### • L'anion superoxyde ( $\text{O}_2^\bullet$ ).

L'anion superoxyde est produit par la mitochondrie et certaines oxydases à partir de la molécule d'oxygène (1) et entraîne une dismutation spontanée ou peut-être catalysée par des ions ferreux en peroxyde d'hydrogène. Il n'est pas particulièrement agressif en tant qu'agent oxydant, cependant, il peut être plus puissant en tant qu'agent réducteur lorsqu'il attaque des sites actifs de certaines enzymes contenant des complexes ferriques (2) (**bettridge, 2000**).



#### • Le peroxyde d'hydrogène ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ).

Le peroxyde d'hydrogène est produit à partir de la dismutation de deux anions superoxydes (3) ou par des enzymes comme la xanthine oxydase.



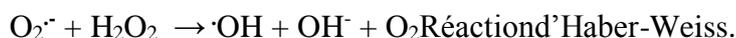
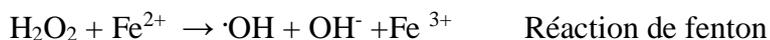
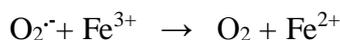
Ce n'est pas un radical libre, mais il fait partie des dérivés actifs de l'oxygène. Bien qu'il soit peu réactif, il a un temps de demi-vie d'environ une minute et a la capacité de traverser les membranes, lui permettant d'atteindre l'ADN cellulaire (**Halliwell, B, 1994**).

## Chapitre II : La dysfonction endothéliale

---

### • Le radical hydroxyle

Il est produit principalement à partir de l'anion super-oxyde et du peroxyde d'hydrogène en présence d'ions ferriques, au cours de la réaction d'Haber-Weiss



Le radical hydroxyle possède une très grande réactivité dans les milieux biologiques, pouvant se « combiner » avec de nombreuses molécules avec une constante de vitesse de l'ordre de  $10^9$  à  $10^{10} \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ . Il est capable de réagir avec presque tous les composants cellulaires, par échange d'électron, addition sur des doubles liaisons ou arrachement d'un atome d'hydrogène. Le radical hydroxyle est donc un oxydant très puissant, constituant certainement le radical libre le plus toxique en biologie, et serait à l'origine de la production des radicaux libres « secondaires », suite à sa réaction avec différents composés cellulaires (**John Libbey, 2008**).

### II.1.2.4) principaux producteurs de radicaux libres (ROS).

#### • La mitochondrie

L'oxygène est indispensable pour la respiration cellulaire et pour produire l'énergie nécessaire au bon fonctionnement de la cellule, sous forme d'adénosine triphosphate (ATP). Cette production d'ATP, nommée phosphorylation oxydative, se fait principalement au niveau mitochondrial, par la chaîne de transport des électrons présente dans la membrane interne des mitochondries.

La mitochondrie est également la cible des ROS produites. L'anion super-oxyde produit peut interagir avec le NO et former le peroxyde nitrite. Ce peroxyde nitrite endommage les complexes de la chaîne de transport des électrons et l'ADN mitochondrial (**Shiva et al 2004**). Les modifications fonctionnelles et morphologiques de la mitochondrie entraînent une production excessive de ROS.

#### • La NADPH oxydase

En parallèle de la production de ROS par la chaîne respiratoire mitochondriale, la plupart des cellules ont une activité NADPH oxydase (NOS) est un complexe enzymatique, localisé sur la membrane cytoplasmique, qui génère des anions super-oxydes en transférant un électron du nicotinamide adénine di-nucléotide phosphate (NADPH) à une molécule d'oxygène, selon l'équation suivante : (**Lambeth 2004**).

## Chapitre II : La dysfonction endothéliale

---



- **L'angiotensine**

L'angiotensine-II impliquée dans l'augmentation du stress oxydatif et dans la baisse du taux de NO.

La stimulation de la production de ROS peut également être induite par l'angiotensine-I (Oparil et al, 2003).

### II.1.2.5) L'implication des radicaux oxygénés.

Les radicaux libres réagissent avec des constituants cellulaires (acides nucléiques, protéines, acide gras) et peuvent altérer leur structure et fonction (Offord E et al, 2000).

- **Acide nucléiques**

Les acides nucléiques sont particulièrement sensible à l'action des radicaux libres. Les sites radicalaire créés au sein de la molécule d'ADN peuvent entraîner des ruptures de brin et des mutations ponctuelles, qui peuvent avoir de graves conséquences sur la synthèse des protéines

- **Protéines**

L'électron non apparié des radicaux libres peut s'attaquer à la structure de certaines protéines, en particulier les protéines porteuses d'un groupement sulfhydryle (-SH), c'est le cas de nombreuses enzymes cellulaires et protéines de transport qui vont ainsi être oxydés et entraîner la formation de ponts entre protéines, une fragmentation ou une dénaturation de la protéine. Ces réactions peuvent altérer de façon marquée le métabolisme cellulaire en modifiant la conformation et/ou l'activité biologique de ces protéines.

- **Les acides gras :**

Les chaînes d'acides gras insaturés constituants essentiels des membranes cellulaires, constituent une cible majeure pour les RLO. L'attaque radicalaire des membranes cellulaires phospholipidiques déclenche une réaction en chaîne appelée lipo-péroxydation membranaire. Lors de l'étape d'initiation, un acide gras polyinsaturé est attaqué par un radical libre (\*OH, R\*, RO\*) pour donner un radical lipidique (R\*). Par réarrangement des doubles liaisons de ce radical, il se forme un diène conjugué. Cette molécule réagit avec l'oxygène moléculaire pour former un radical pyroxyde (ROO\*) qui réagit lui-même avec un acide gras adjacent pour former un hydroperoxyde (ROOH) et un nouveau radical

## **Chapitre II : La dysfonction endothéliale**

---

lipidique. Ce dernier peut être réaction de fenton qui le convertit en radical alkoxyde (RO\*), lui-même très réactif.

### **II.1.3) Mécanisme d'action de stress oxydatif**

Les radicaux oxygénés sont susceptibles de réagir avec les différents constituants cellulaires et sont directement impliqué dans les processus de mort cellulaire. Cette agression oxydative est contrecarrée par un système de défense antioxydant qui neutralise les radicaux libres oxygénés et s'oppose de la sorte aux processus d'altération cellulaire.

Les principaux agents oxydants sont le radical hydroxyle OH, l'anion super-oxyde (O<sub>2</sub><sup>-</sup>) le monoxyde d'azote (NO\*), les radicaux hydro-péroxydes (ROO\*) et les radicaux alcoxydes (RO\*).

Lorsque les défenses oxydative, éventuellement abaissées, ne parviennent pas à compenser la production de radicaux libres éventuellement en excès, on parle de « stress oxydant » le stress oxydant engendre de multiples dommages cellulaire par oxydation des protéines, de l'ADN et surtout par peroxydation des lipides (**FENDRI et al 2006**).

L'équilibre naturel de l'organisme est mis en branle et l'accumulation des radicaux libres tend à avoir des effets néfastes sur le bon fonctionnement cellulaire (**Sies M ,1986. Evans. J. L et al, 2005. Finkel. T et al 2000**).

### **II.1.4) le système antioxydant**

#### **II.1.4.1) Définition**

Permet à l'organisme de se défendre dans une certaine mesure contre le stress oxydatif, en ralentissant ou en éliminant les radicaux libres. Les antioxydants proviennent eux aussi à la fois de sources endogènes et exogènes (**Delattre et al, 2017**).

#### **II.1.4.2) les types des antioxydants et leur mode d'action**

Les antioxydants inhibent le taux d'oxydation de nombreuses cibles. Ils se divisent en deux grands groupes :

- Les antioxydants physiologiques ou naturels, présents dans l'organisme (non enzymatique), et
- Les composés synthétiques ayant une activité antioxydant (enzymatique) (**Maxwell S.R.J 1995**).

## Chapitre II : La dysfonction endothéliale

**Table II.2:** présentation des antioxydants enzymatique et non enzymatique (**Rahman, Biswas, et Kode 2006, Perein Minisini et al 1994**).

	<b>Antioxydant</b>	<b>Action</b>
<b>Enzymatique</b>	Superoxyde dismutase (SOD)	-Catalyser la dismutation de superoxyde. -Dismut $O_2^{\cdot-}$ en $H_2O_2$
	Catalase(CAT)	Accélérés la dusmitation de peroxyde d'hydrogène en $H_2O$ et $O_2$
	Glutathion peroxydase (GPX)	Catalyse la réduction de peroxyde d'hydrogène $H_2O_2$ en $H_2O$
	Glutathion réductase (GR)	Permet de recycler le GSSG en GSH
<b>Non enzymatique</b>	Glutathion	-Permet de rcycler la vitamine C -Réduit $H_2O_2$ en ROOH
	Vitamine C	-Antioxydant de la phase aqueuse -Inhibition de la peroxydation des lipides -Réduit $O_2^{\cdot-}$ et $OH^{\cdot}$
	Vitamine E	-Principaux antioxydant de la phase liquide -Inhibition de la peroxydation des lipides -Neutralise $ROO^{\cdot}$ et $RO^{\cdot}$
	Acide urique	Réduit $OH^{\cdot}$
	Flavonoïdes	Neutralise $ROO^{\cdot}$ et $RO^{\cdot}$
	Caroténoïdes (lycopéne)	Piège $^1O_2$ et peut réduire $ROO^{\cdot}$
	Coenzyme Q10	Réduit $Fe^{3+}$ et $O_2^{\cdot-}$

### II.1.4.3) Mécanisme de défense de système antioxydants.

L'avènement de la biologie moléculaire a montré que les antioxydants sont des molécules qui possèdent des propriétés allant bien au-delà de leur capacité à piéger les ERO. La vitamine E est ainsi capable d'inhiber la prolifération cellulaire et l'adhésion des monocytes. La vitamine E affecte également l'expression de certains gènes (**Joël Princemail et al, 2002**).

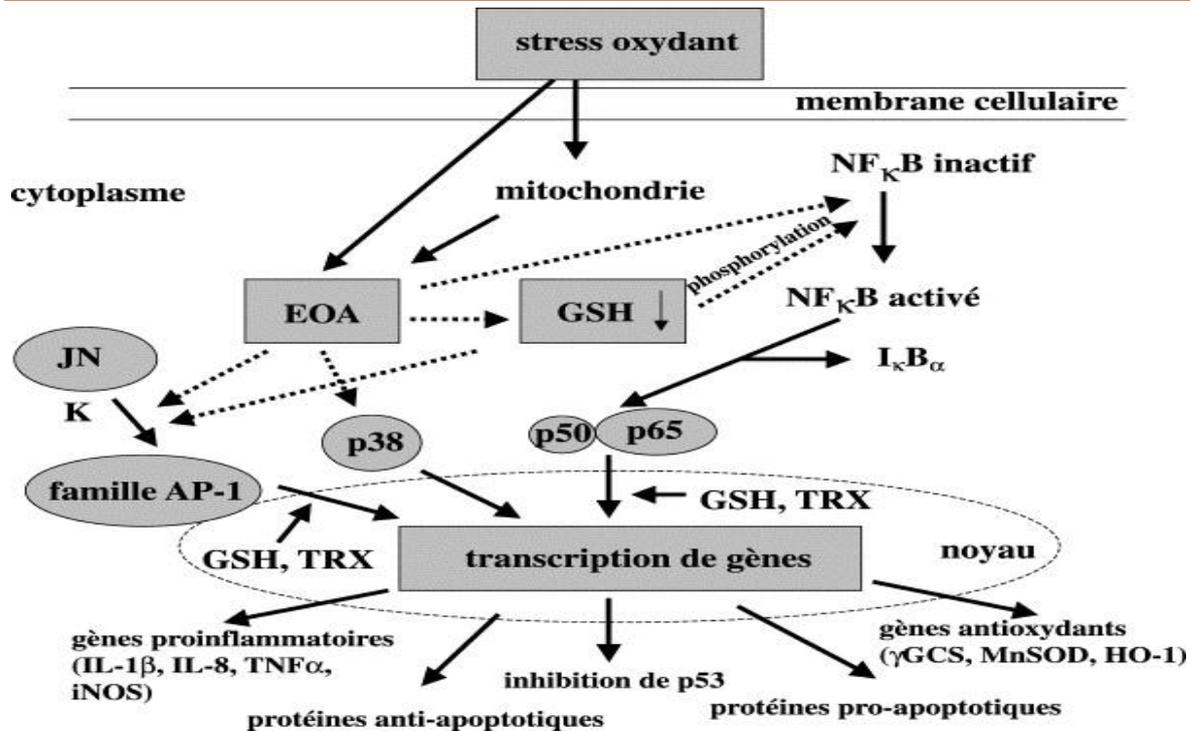


Figure II.4: mécanismes physiologiques de la défense antioxydante (Joel Pincemail et Jean-Oliver Defraigne 2002)

## II.2) déséquilibre entre les substances vasoactives.

### II.2.1) perte des substances vasodilatatrices

- **Monoxyde d'azote NO**

Le NO contraste les changements de perméabilité de l'endothélium et empêche aussi la prolifération des cellules musculaires lisses sous l'endothélium (Mellion BT et al, 1981). Mais ces fonctions peuvent devenir altérées ou disparaître lors de la dysfonction endothéliale. Tous ces rôles contribuent à un effet global protecteur contre le développement de l'athérosclérose et de l'hypertrophie cardiaque qui peuvent mener vers l'insuffisance cardiaque (Esper, 2006).

- **Bradykinine BK**

La bradykinine est le médiateur principal de normalisation des fonctions endothéliales, cause une relaxation dépendante de l'endothélium (Furchgott, 1980).

La bradykinine cause donc une puissante dilatation artérielle et une augmentation de la perméabilité des capillaires sanguins.

## Chapitre II : La dysfonction endothéliale

---

- **Facteur hyperpolarisant dérivé de l'endothélium EDHF**

Dérivé de l'acide arachidonique il agit sur les canaux potassiques de la media et provoque une hyperpolarisation des cellules musculaire lisses vasculaires, et donc leur relaxation (**Vanhoutte, 2013**).

- **Prostacycline PGI-2**

Elle est synthétisée par une cyclo-oxygénase et une PGI-2 synthétase, puis libérée par les cellules endothéliales. L'anomalie de cette substance vasodilatatrice va provoquer une diminution de l'AMPc induite l'absence de vasorelaxation (**Vane et coll, 1980**)

### II.2.2) L'augmentation des substances vasoconstrictrices

- **L'angiotensine-II**

L'angiotensine II déclenche la production du NF-Kb, facteur important de l'inflammation dans laquelle il y a la production des substances pro-inflammatoires, qui provoquent la dysfonction endothéliale (**BOUDINA et CHETTIBI 2019**).

- **L'endothéline (ET-1)**

ET-1 active les récepteurs ET-A présents sur les macrophages, les cellules musculaire lisses et les fibroblastes, une co-expression de ET-1, corrélée à l'évolution des plaques d'athérosclérose, a été observée dans les artères humaines (**Cracowski, Bessard 1999**).

Elle semble impliquée dans de nombreux processus pathologiques associés à des phénomènes de vasoconstriction et d'hypertrophie vasculaire.

- **thromboxane A2 (TXA-2)**

Le TXA-2 peut réduire la relaxation par l'ouverture des canaux potassique calcium-dépendant (**Ellinworth et al 2014**).

- **les radicaux libres ROS.**

Les ROS jouent un rôle physiologique au sein de l'organisme, pouvant intervenir dans la modification de l'activité de certains facteurs de transcription ou dans le processus de phagocytose (**Hensley K, 2000**). Cependant, lorsque les systèmes de défense anti-radicalaires physiologiques sont dépassés, soit en raison d'une diminution des défenses, la neutralisation des radicaux libres se fait aux dépens de l'intégrité cellulaire.

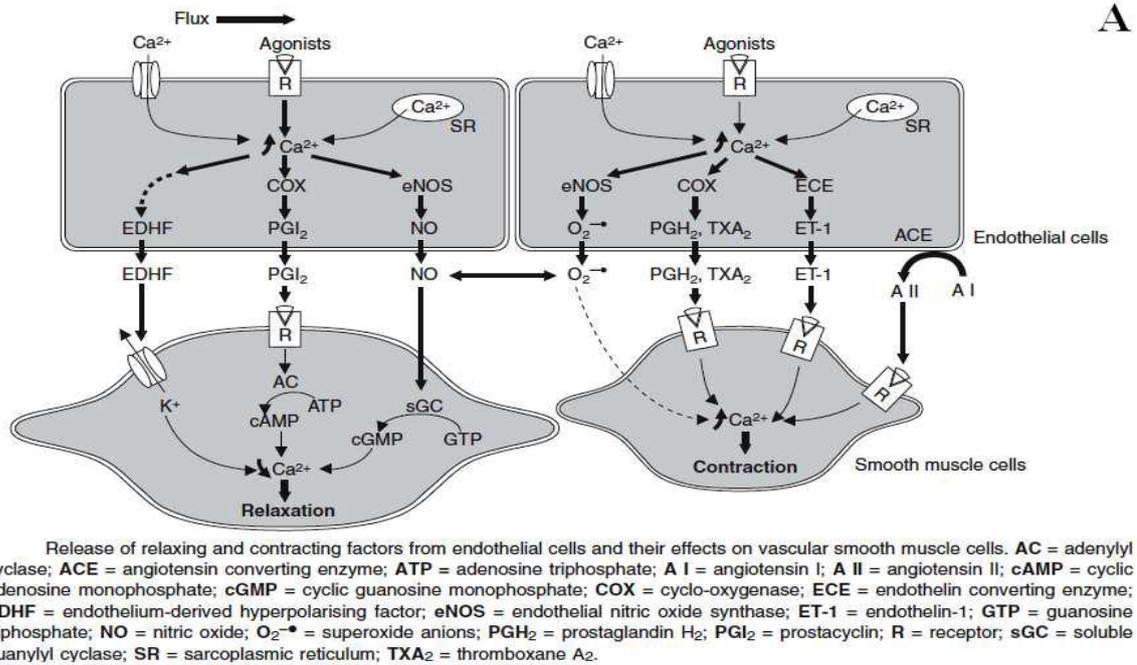


Figure II.5: Vaso-contraction et vaso-relaxation de l'endothélium (Matz et al. 2003).

## II.3) le processus inflammatoire

### II.3.1) définition

L'inflammation est une réaction tissulaire complexe à une blessure. Les blessures peuvent être causées non seulement par des microbes vivants, c'est-à-dire des bactéries, des virus ou des champignons, entraînant une infection, mais également par des agents nocifs chimiques (Chimiothérapie, Accident industriels), physiques (Traumatisme, Chaleur), immunologiques (Réaction antigène-anticorps) ou radiologiques (Radiothérapie, Exposition aux rayonnements non thérapeutiques). L'inflammation est fondamentalement une réaction protectrice contre la cause de la lésion cellulaire ainsi que la conséquence de cette lésion. Cependant, l'inflammation est potentiellement nocive et peut même mettre la vie en danger. Etant donné que la plupart des composants essentiels du processus inflammatoire se trouvent dans la circulation, l'inflammation ne se produit que dans les tissus vascularisés. L'inflammation est généralement considérée comme une réponse non spécifique, car elle se produit de la même manière quel que soit le stimulus et le nombre d'expositions au stimulus (Rot NSV 1998).

### II.3.2) Les types de l'inflammation

L'inflammation peut être classée comme aigue ou chronique.

- **Aigue** : est la réponse immédiate ou précoce à une blessure et est de durée relativement court, ce qui prend généralement 8 à 10 jours (**Kumar et al, 2010**).
- **chronique** : caractérise par une réponse proliférative (fibroblastique) plutôt qu'exsudative avec une infiltration de majoritairement mononucléaire (macrophages, lymphocytes et plasmocytes). Est de plus longue durée et peut durer de quelques semaines à plusieurs années (**Abdelhamid H et al ,2015**).

### II.3.3) Les principaux médiateurs de l'inflammation

L'inflammation est médiée par certains produits chimiques produits de manière endogène appelés médiateurs chimiques (**Hernandez-pandor et al 2000**).

## Chapitre II : La dysfonction endothéliale

**Table II.3:** principal médiateurs chimiques de l'inflammation (Abdelhamid H Elgazzar et al, 2015)

Médiateur	Caractéristiques et rôle dans l'inflammation
<b>Facteur cellulaires</b>	
Histamine	Stocké dans les mastocytes, les leucocytes basophiles et éosinophiles et les plaquettes.
La libération des sites de stockage est stimulée par les composants du complément C3a et C5a et par les protéines lysosomales libérées par les neutrophiles.	
responsable de la vasodilatation et de la phase immédiate d'augmentation de la perméabilité vasculaire.	
Composé lysosomal	Libéré les neutrophiles et comprend des protéines cationiques, qui peuvent augmenter la perméabilité vasculaire, et des protéases neutres, qui peuvent activer le complément.
Prostaglandines	Acide gras à longue chaîne dérivés de l'acide arachidonique et synthétisés par de nombreux types cellulaires. Certaines prostaglandines potentialisent l'augmentation de la perméabilité vasculaire provoquée par d'autres composés.
Leucotriènes	Synthétisé à partir d'acide arachidonique, en particulier dans les neutrophiles, et possède des propriétés vasoactives.
Hydroxytryptamine (sérotonine)	Un vasoconstricteur puissant présent en fortes concentrations dans les mastocytes et les plaquettes.
Lymphokines	Libéré par les lymphocytes et peut avoir des effets vasoactifs ou chimiotactiques.

## Chapitre II : La dysfonction endothéliale

Facteurs plasmatiques	
Produits d'activation du complément	
C5a	Chimiotactique pour les neutrophile, augmente la perméabilité vasculaire, libère l'histamine des mastocytes.
C3a	Similaire mais moins actif que C5a.
C567	Chimiotactique pour les neutrophiles.
C56789	Activité cytolytique.
C4b, 2a, 3b	Facilite la phagocytose des bactéries par les macrophages(opsonisation des bactéries).
Système kinine	La bradykinine incluse dans le facteur de perméabilité vasculaire le plus important, également un médiateur de la douleur qui est une caractéristique majeure de l'inflammation aigue.
Facteur de coagulation	Responsable de la conversion du fibrinogène soluble en fibrine, un composant majeur de l'exsudat inflammatoire aigu.
Système fibrinolytique	La plasmine incluse dans le système fibrinolytique est responsable de la lyse de la fibrine en produits de dégradation de la fibrine, qui on un effet local sur la perméabilité vasculaire.

### II.3.4) Les étapes de l'inflammation

- **marge** : une fois la stase développée, les leucocytes seront orientés périphériquement le long de l'endothélium vasculaire, un processus appelé margination leucocytaire (**Rankin JA,2004**).
- **diapédèse (émigration)** : les leucocytes émigrent de la microcirculation et s'accumulent au site de la lésion.
- **Chimio-taxie** : une fois à l'extérieur du vaisseau sanguin, les cellules migrent à des vitesses variables dans le tissu interstitiel vers un stimulus chimiotactique dans le foyer inflammatoire. Grace à des chimiorécepteurs situés à plusieurs endroits sur leurs membranes plasmique, les cellules sont capable de détecter ou se trouvent les concentrations les plus élevées de facteurs chimiotactiques et de

## Chapitre II : La dysfonction endothéliale

migrer dans leurs direction. Les granulocytes, y compris les éosinophiles, les basophiles et certaines lymphocytes, répondent à de tels stimuli et s'agrègent au site de l'inflammation. Les principaux facteurs chimiotactiques comprennent les produits bactériens, les composants du complément C5a et C3a, les activateurs de la kallikréine et du plasminogène, les produits de la dégradation de la fibrine, les prostaglandines et les fibrinopeptides (Bottinge RM et al, 2000).

- **Phagocytose** : ce mécanisme de défense est particulièrement important dans les infections bactériennes. Les leucocytes polymorphonucléaires et les macrophages ingèrent des débris et des particules étrangères.

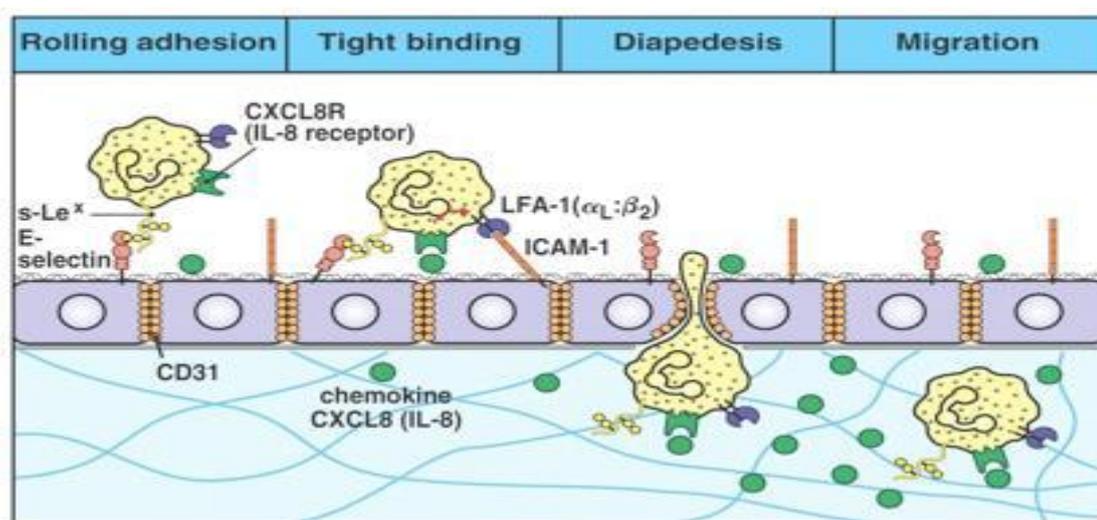


Figure II.6: Processus de diapédèse (Engelhardt, B. et al. 2012).

### III) Marqueurs de la dysfonction endothéliale.

La mesure de la dysfonction endothéliale in vivo présente un défi majeur, mais a des implications importantes car elle peut identifier le besoin clinique d'une intervention thérapeutique, en particulier en prévention primaire. Plusieurs marqueurs biologiques ont été utilisés comme indicateurs de dysfonctionnement endothélial. Les molécules d'adhésion solubles sICAM-1 et sVCAM-1 manquent de spécificité et sont augmentées dans les processus inflammatoires. Les deux marqueurs sont augmentés dans la maladie coronarienne. Le niveau sICAM-1 prédit le risque de maladie cardiovasculaire ou de diabète sucré chez les individus en bonne santé. La sE-sélectine est spécifique de l'endothélium et est augmentée dans les maladies coronariennes et le diabète sucré. La sE-sélectine est également associée au risque de diabète. Le marqueur spécifique de

## **Chapitre II : La dysfonction endothéliale**

---

l'endothélium, thrombomoduline soluble, est associé à la gravité de la maladie coronarienne, de l'accident vasculaire cérébral ou de la maladie artérielle occlusive périphérique et n'est pas augmentée chez les sujets sains ou asymptomatiques. Fait intéressant, la thrombomoduline diminue pendant le traitement de l'hypercholestérolémie ou de l'hyperhomosysténémie. En revanche, le facteur von willebrand est le meilleur biomarqueur endothélial et prédit le risque de cardiopathie ischémique ou d'accident vasculaire cérébral (**Joël constans et claudeconri. 2005**).



**chapitre III :**  
**contribution de la**  
**dysfonction endothéliale**  
**dans le développement**  
**de l'athérosclérose**

## **Chapitre III : contribution de la dysfonction endothéliale dans le développement de l'athérosclérose**

---

### **I) Introduction**

Le dysfonctionnement de la muqueuse endothéliale des zones sujettes aux lésions du système vasculaire artériel est un contributeur important à la pathobiologie de la maladie cardiovasculaire artérioscléreuse, le dysfonctionnement endothélial des cellules endothéliales (DCE), dans son sens le plus large, englobe une constellation de diverses altérations non adaptatives du phénotype fonctionnel, que ont des implications importantes pour la régulation de l'hémostase et de la thrombose, le tonus vasculaire local et l'équilibre redox, et l'orchestration de réaction inflammatoires aiguës et chroniques dans la paroi artérielle (Michael A et al, 2016).

### **II) L'athérosclérose et dysfonction endothélial.**

L'altération fonctionnelle de l'endothélium est l'un des premiers signes reconnaissable du développement de l'athérosclérose et est présenté bien avant l'apparition de la maladie cardiovasculaire artérioscléreuse (Kyung-Ha Park et Woo Jung Park, 2015).

#### **II .1) altération de la perméabilité.**

Globalement, lorsque les cellules endothéliales sont intactes, elles contribuent à la prévention d'une accumulation intimale excessive de cholestérol. Une étude récemment publiée par Kim M.J. et al (Kim M.J et al 1994) réalisée in vitro, a même montré que le transport des LDL à travers les cellules endothéliales était plus intense de l'intima vers la lumière vasculaire que dans le sens inverse. En revanche, lorsque la perméabilité des cellules endothéliales est altérée, l'équilibre entre influx et efflux de LDL est rompu en faveur de l'influx (principalement par transcytose) et le développement des lésions athéroscléreuses est favorisé; ceci d'autant plus que le rôle de barrière sélective de l'endothélium vasculaire ne se limite pas aux lipoprotéines mais s'applique à l'ensemble des composés plasmatiques et des cellules sanguines. Les facteurs susceptibles d'altérer la perméabilité restrictive de l'endothélium sont nombreux et agissent-en:

- diminuant la fluidité des membranes endothéliales, par peroxydation ou redistribution de leurs lipides. C'est le cas des concentrations élevées de LDL, des RL oxydées et des médiateurs induisant leur production par des cellules endothéliales (acides gras insaturés,

### **Chapitre III : contribution de la dysfonction endothéliale dans le développement de l'athérosclérose**

TNF  $\alpha$ , III) (Cavaillon J.M, 1993 ; Hennig B et al, 1994 ; Lum H et Malik A.B, 1994 ; Mantovani A et al, 1992 ; Pritcharde K.A et al, 1991).

- favorisant l'élargissement des jonctions intercellulaires, par stimulation de la multiplication, de la contraction active ou de la rétraction passive des cellules endothéliales. La variation des forces de cisaillement, la thrombine et l'histamine agissent ainsi (Lin S.J et al, 1989 ; Lum H et Malik A.B, 1994).

- modifiant l'environnement des cellules endothéliales, par altération des capacités de ces cellules à synthétiser certains de ses composants (HSPG péricellulaires, protéines de liaison à la lame basale, protéines de structure de la matrice extracellulaire). L'III, les TNF  $\alpha$  et  $\beta$ , les métabolites de la lipo-oxygénase ou les LDL à concentration élevée possèdent cette action (Cavaillon J.M, 1993 ; Demuth K et al, 1995 ;Guretzki H.J et al 1994 ; Mantovani A et al, 1992).

#### **II.2) altération de tonus vasculaire**

L'endothélium induit la vasodilatation artérielle par la production et la libération de trois médiateurs : monoxyde d'azote NO, EDHF, prostacycline PGI<sub>2</sub>. Le médiateur principal de la régulation de tonus vasculaire, initialement appelé Endothélium-derived-relaxing factor (EDRF), est en fait le NO (monoxyde d'azote).Le degré d'implication de chacun de ces médiateurs dans la régulation du tonus vasomoteur varie selon les espèces, selon le stade évolutif de la maladie athérosclérose et selon le diamètre du vaisseau (M. EBAZ, J.F. et ARNAL. 2006).

Lorsque la cellule endothéliale est altérée, l'équilibre au niveau des fonctions de régulation de tonus vasculaire est rompu, notamment par diminution de production de PGI<sub>2</sub> et EDRF, et il apparait des anomalies de l'état de tension des vaisseaux ainsi qu'une prolifération des CML vasculaires. En effet, la PGI<sub>2</sub> joue un rôle important en pathologie cardiovasculaire puisqu'il existe un lien entre sa biosynthèse par la paroi des vaisseaux et la vulnérabilité à la thrombose et à l'athérosclérose, certains auteurs ont pu démontrer que la capacité du tonus vasculaire à synthétiser la PGI<sub>2</sub> était diminuée en cas d'athérosclérose (Van J.R et al. 1990).

L'Et1 plasmatique a un rôle dans les pathologies cardiovasculaires et il est clairement admis qu'il existe une diminution de NO liée à un dysfonctionnement endothéliale associé à l'athérosclérose (Flavahan N.A, 1992).

Chapitre III : contribution de la dysfonction endothéliale dans le développement de l'athérosclérose

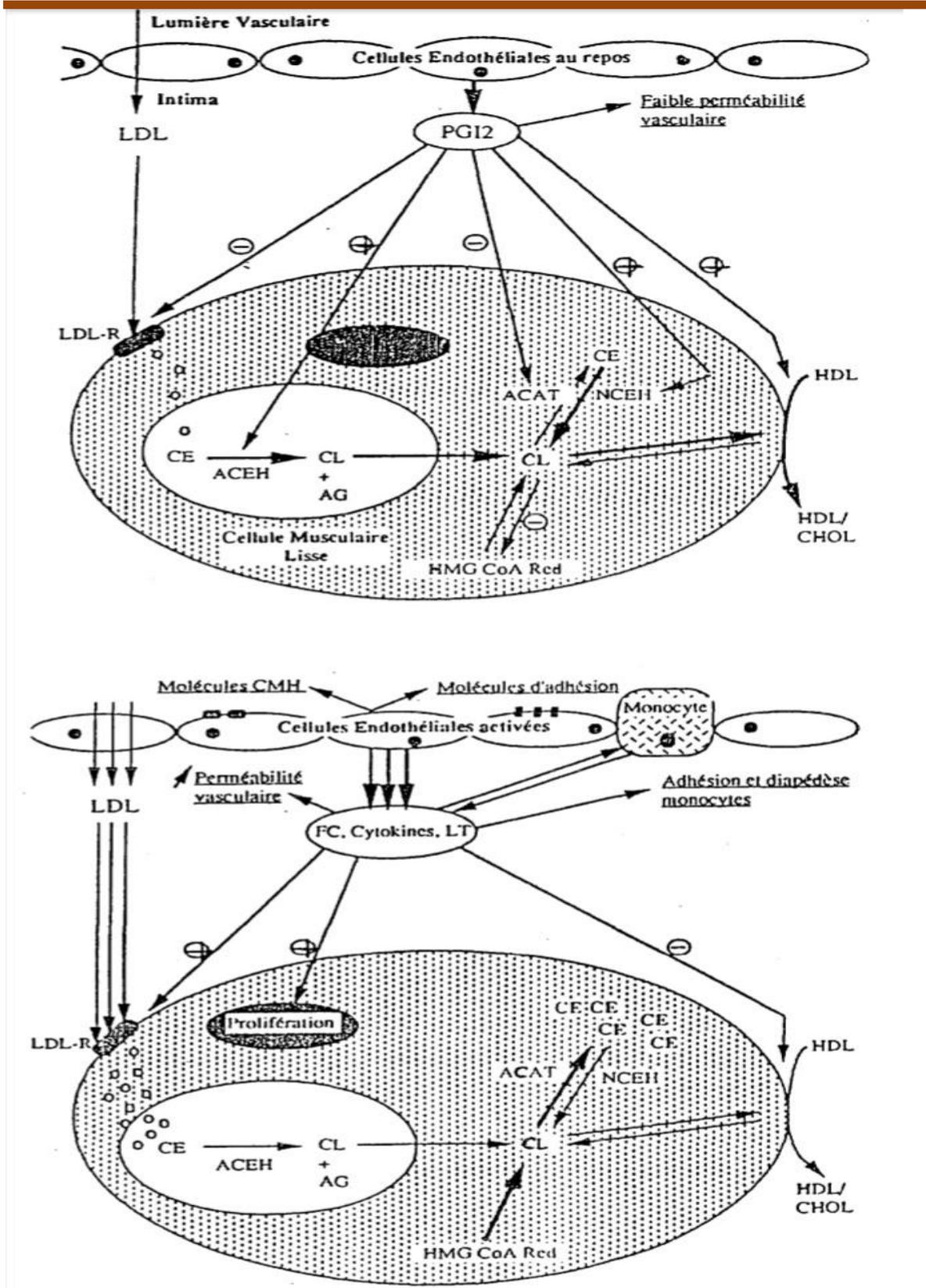


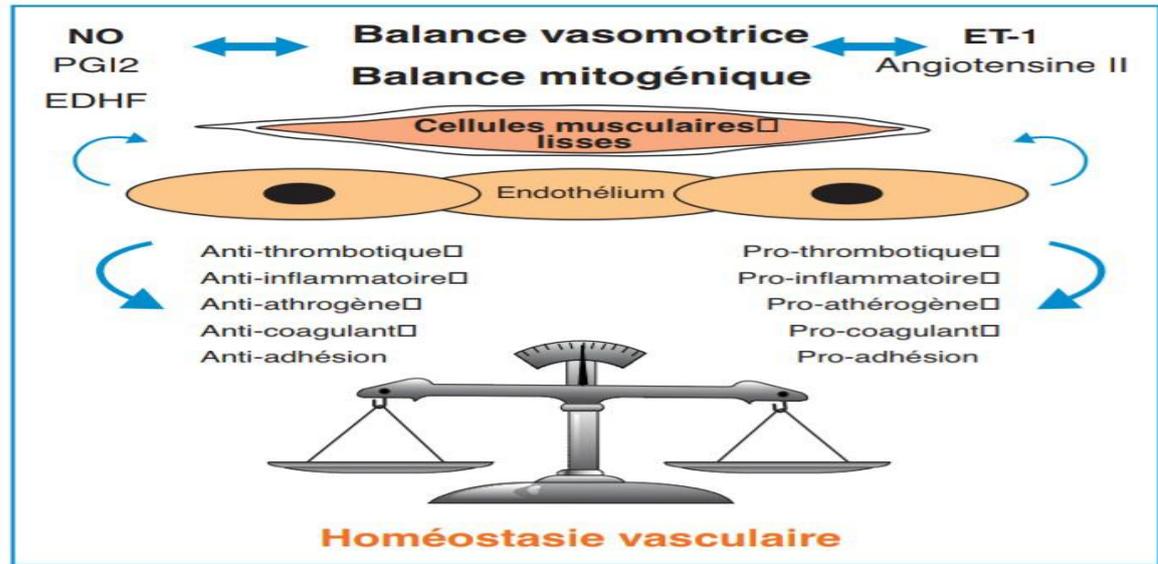
Figure III.7: cellule endothéliale respectivement au repos et activée (Demuth K, et al.1995).

## Chapitre III : contribution de la dysfonction endothéliale dans le développement de l'athérosclérose

### II. 3) altération de système hémostatique.

L'endothélium vasculaire influence non seulement les trois composants de l'hémostase qui interagissent classiquement : le vaisseau, les plaquettes sanguines et les systèmes de coagulation et fibrinolytique du plasma, mais aussi les séquelles naturelles de l'inflammation et la réparation tissulaire. Deux principaux modes de comportement endothélial peuvent être différenciés, mieux définis comme un état anti-et prothrombotique. Dans des conditions physiologiques, l'endothélium médie la dilatation vasculaire (formation de NO, PGI<sub>2</sub>, adénosine, facteur d'hyperpolarisation), empêche l'adhésion et l'activation des plaquettes (production d'adénosine, NO et élimination de l'ADP), bloque la formation de thrombine (inhibiteur de la voie du facteur tissulaire, activation de la protéine C via la thrombomoduline, activation de l'antithrombine II) et atténue le dépôt de fibrine (production d'activateur-t et plasminogène), l'adhésion et la transmigration des leucocytes inflammatoires sont atténuées, par exemple par NO et l'IL-10, et les radicaux oxygène sont efficacement piégés (urate. Pas de glutathion, SOD) lorsque l'endothélium est physiologiquement perturbé ou fonctionnellement perturbé par la reperfusion post-ischémique, l'inflammation aiguë et chronique, l'athérosclérose, le diabète et l'hypertension artérielle chronique, alors des actions complètement opposées se produisent. Cet état prothrombotique et pro-inflammatoire se caractérise par une vasoconstriction, une activation et une adhésion plaquettaires et leucocytaires (externalisation, expression et régulation positive du facteur von willebrand, facteur d'activation plaquettaire P-sélectine, ICAM-1, IL8, MCP-1, TNF alpha, ect.). Promotion de la formation de thrombine coagulation et dépôt de fibrine au niveau de paroi vasculaire (expression du facteur tissulaire PAI 1. Phosphatidyl sérine, ect.) et dans les coagrégats plaquettaires-leucocytes, interaction inflammatoires supplémentaires via la fixation du ligand CD40 plaquettaire au monocyte endothélial et à la cellule B CD40. Etat donné que la formation de thrombine et la stimulation inflammatoire préparent le terrain pour une réparation tissulaire ultérieure, l'abolition complète de ces réponses endothéliales ne peut pas être l'objectif d'interventions cliniques visant limiter les actions pro-coagulantes et pro-thrombotiques d'un endothélium vasculaire dysfonctionnel (**Backer. B.F et al, 2000**).

### Chapitre III : contribution de la dysfonction endothéliale dans le développement de l'athérosclérose



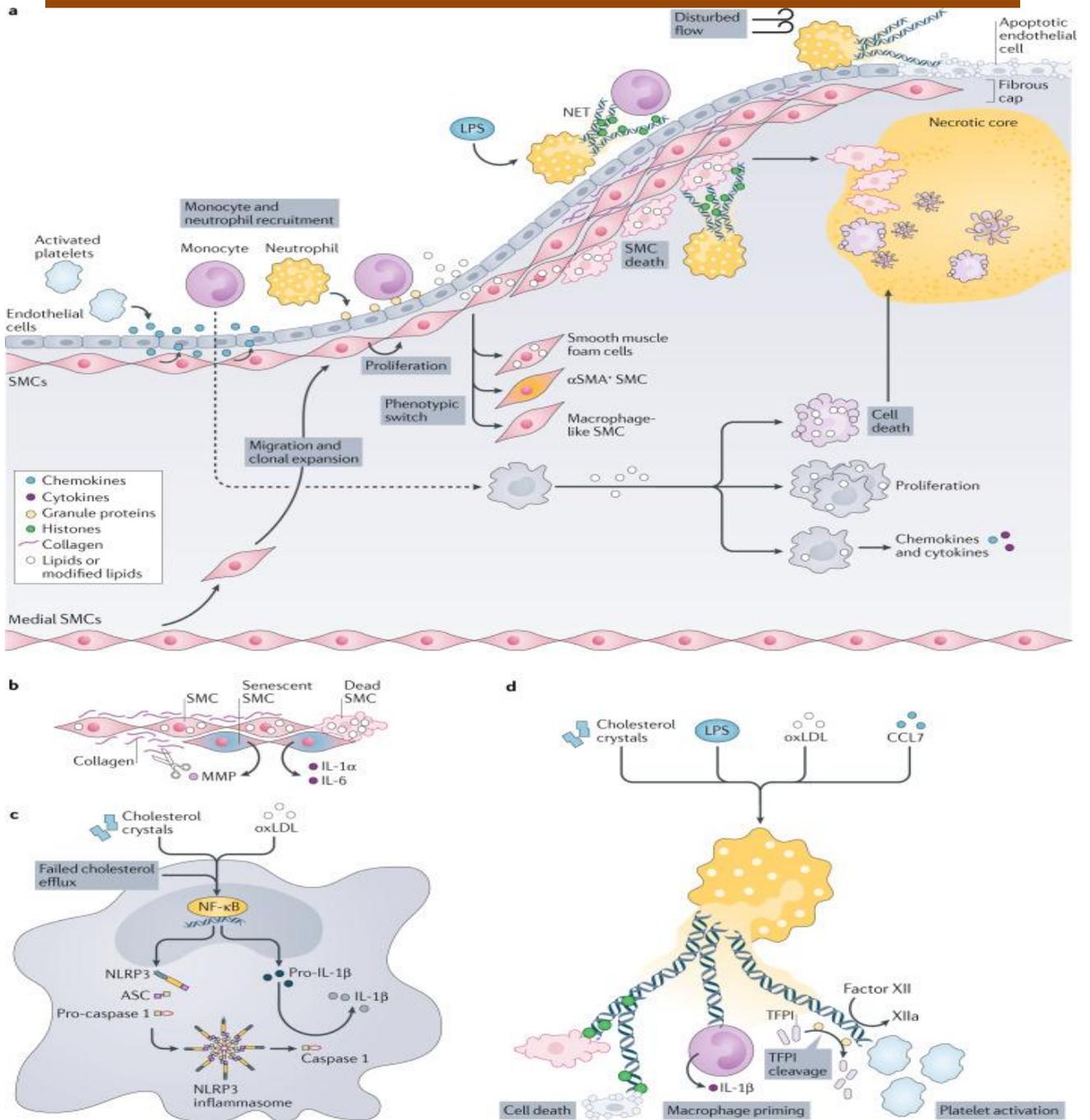
**Figure III.8:** action physiologique de l'endothélium et interaction avec les cellules musculaires lisses par le biais notamment des peptides vaso-actifs (M. ELBAZ, J.E. ARNAL. 2006).

### III) L'athérosclérose et l'inflammation.

Le NO diminue l'expression de molécules d'adhésion telles qu'ICAM-1, VCAM-1 et la P-sélectine. Le NO disponible devenant moindre, cette inhibition n'est plus suffisante ce qui facilite le processus inflammatoire. Comme évoqué précédemment, les ERO favorisent la production de ces molécules, majorent la perméabilité et l'activation endothéliale, et amplifient la réponse inflammatoire. De plus, les cellules endothéliales vont répondre aux stimuli pro-inflammatoires par la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires, de molécules responsables de l'adhésion des leucocytes à l'endothélium dont VCAM-, ICAM-1, la P et l'E-selectine. La protéine C-réactive (CRP), marqueur de l'inflammation chronique inhibe l'activité de la eNOS, module la synthèse et la libération de PAI et d'ET-1 et diminue l'angiogénèse (Magne Joelle. 2010).

Tous ces mécanismes favorisent le transfert des leucocytes dans les tissus sous-jacents et amplifient l'inflammation et la dysfonction endothéliale (Malyszko, j. 2010, Widlansky, M. E. 2003).

### Chapitre III : contribution de la dysfonction endothéliale dans le développement de l'athérosclérose



**Figure III.9:** Intégration des processus inflammatoires au cours de développement de l'athérosclérose (Oliver Soehnlein and Peter Libby. 2021).

# **Partie expérimentale**

### 1. Introduction

En vue de la crise sanitaire du coronavirus que connaît le monde actuellement et en absence de la disponibilité du matériel et des moyens techniques nécessaires à notre étude dans notre pays, nous avons donc décidé de choisir une étude Américaine comme étude de référence, qui à été réalisée en 2002 par un groupe de médecins, qui ont évalué la prédisposition à l'athérosclérose par les infections ainsi que l'implication de la dysfonction endothéliale dans le développement de l'athérosclérose. Le choix a été porté sur cet article de part la variété des paramètres qui ont été abordés dans ce dernier.

L'évaluation de la fonction endothéliale faite par la mesure de la vasodilatation dépendante de l'endothélium a été estimée en mesurant le DSC et les réponses épicaudiques à une perfusion d'acétylcholine intra-coronaire (ACH).

La fonction indépendante de l'endothélium a été estimée avec une perfusion intracoronaire de nitroprussiate de sodium et de l'adénosine.

Pour déterminer les anticorps sériques d'immuno-globulines-G (IgG) contre le CMV, *Helicobacter pylori*, des kits de dosage immuno-enzymatique ont été utilisés, pour le dosage des anticorps sériques IgG pour le VHA et le HSV-1 des dosages immunoenzymatiques ont été effectués et pour finir pour *Chlamydia pneumoniae* la recherche des IgG et IgA a été faite à l'aide d'un test de microimmuno-fluorescence.

### 2. Objectif

L'objectif de cette étude est de déterminer s'il existe une relation entre la charge pathogène et la gravité de la coronaropathie en émettant l'hypothèse qu'une telle prédisposition pourrait être secondaire à un dysfonctionnement endothélial vasculaire coronaire.

### 3. Echantillons

Cette étude à été réalisée sur 375 patients atteints de coronaropathie, dont 218 ont subi une mesure de la fonction vasculaire.

---

# **Chapitre IV**

## **Matériel Et Méthodes**

---

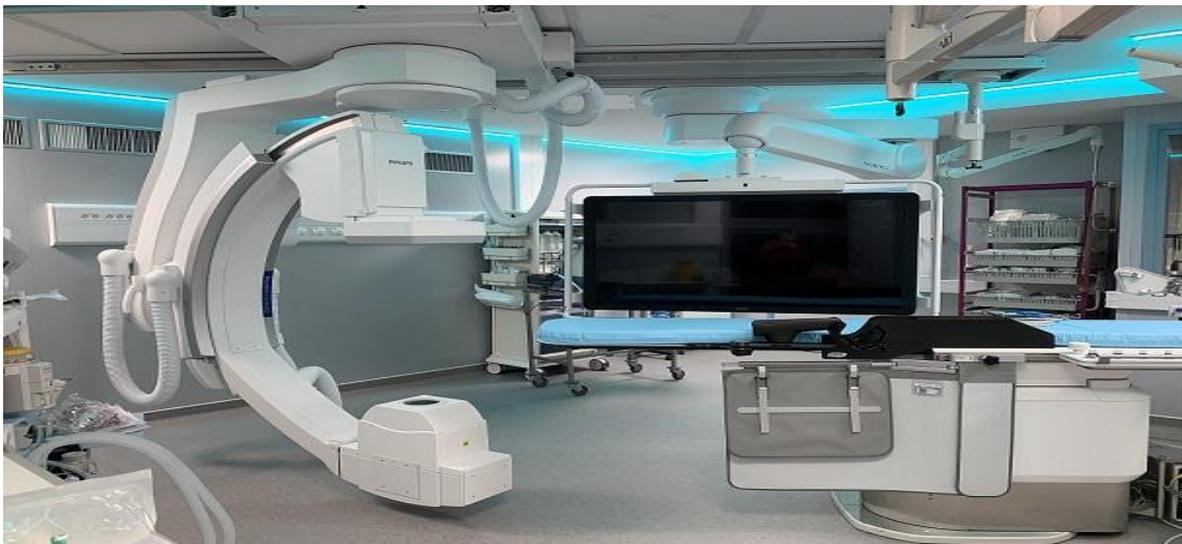
## IV) Matériels et méthodes

Les patients atteints de coronaropathie ont été choisis à l'hôpital central de l'université de Washington (l'Institut de Recherche Cardiovasculaire), le protocole a été approuvé par le comité d'examen institutionnel de l'institut national du cœur, des poumons et du sang, et un consentement écrit éclairé a été obtenu.

### IV.1) Les patients

Cette étude a été réalisée sur 375 patients atteints de coronaropathie définie comme étant la présence angiographique de plaques ou d'une maladie plus grave ou d'artères coronaires normales angiographiquement lisses subissant un cathétérisme cardiaque diagnostique.

Sur les 375 patients, 218 ont subi une mesure de la fonction vasculaire. Les critères d'inclusion comprenaient la présence d'au moins 1 artère coronaire non obstruée \* (ou artère pontée). Les patients atteints d'une maladie multi-tronculaire, d'un infarctus de myocarde récent ou d'une cardiopathie valvulaire sévère ont été exclus. Les médicaments cardiaque ont été arrêtés pendant 48 heures.



**Figure IV.10:** Figure montrée l'appareille d'angiographie cardiaque.

#### IV.2) Etude de la fonction vasculaire

Un cathéter guide de 6 french a été introduit dans une artère coronaire non obstruée (< 30% de sténose) et la vitesse de flux sanguin coronaire (CBF) a été mesurée à l'aide d'un fil de flux Doppler de 0,0014 ou 0,018 pouce (Cardiometrics Flewire, Endosonics Corp). La vasodilatation dépendante de l'endothélium a été estimée en mesurant le DSC et les réponses épocardiques à une perfusion d'acétylcholine intracoronaire (ACH) à un débit de 30  $\mu\text{g}/\text{min}$  pendant 2 minutes pour obtenir environ  $10^{-6}$  mol/L. la fonction indépendante de l'endothélium a été estimée avec une perfusion intra-coronaire de nitroprussiate de sodium (SNP) (40  $\mu\text{g}/\text{min}$ ) pendant 3 minutes et une réserve de débit coronaire avec de l'adénosine perfusée à 2.2 mg/min pendant 2 minutes. Lorsque les médicaments étaient perfusés dans une seule artère coronaire, le débit de perfusion était réduit de moitié.



**Figure IV.11:** cathéter guide de 6 french



**Figure IV.12 :** Fil de flux doppler

Le CBF été dérivé de mesures de vitesse et de diamètre du CBF à l'aide de la formule ( $\text{JI} \times \text{vitesse maximale moyenne} \times 0,125 \times \text{diamètre}^2$ ). La résistance vasculaire coronarienne (RVC) a été calculée comme la pression artérielle moyenne divisée par le DSC. Pour calculer le CBF, le diamètre a été mesuré dans un segment de vaisseau de 0,25 à 0,5 cm commençant à 0,25 cm au-delà de la pointe du fil d'écoulement. L'angiographie quantitative a été réalisée avec le logiciel ARTREK (Quantim 2001, Statview, ImageCommSystems, Inc) ou le système PIF medical CAAS (Quyyimi AA et al., 1995). De plus, les segments médians et distaux des artères coronaires épocardiques ont également été mesurés après chaque intervention.

### IV.3) Anticorps IgG sériques anti-CMV, HSV-1, HAV, *C pneumoniae* et *H pylori*

Les échantillons de sérum obtenus de tous les sujets de l'étude ont été congelés à -80°C (Zhu J et al, 2000. Zhu J et al, 2000). Des kits de dosage immuno-enzymatique ont été utilisés pour déterminer les anticorps sériques d'immunoglobuline-G (IgG) contre le CMV (Wampole, Cranbury, NJ) et *H pylori* (Meridian Diagnostics, Cincinnati, Ohio), respectivement. Les anticorps IgG sériques pour le VHA (Abbott HAVAB EIA, Abbott Park, Illinois) et le HSV-1 (American Medical Laboratories, Inc, Chantilly Va) ont été déterminés en utilisant un dosage immuno-enzymatique. Les anticorps sériques IgG et IgA (n=228) pour *C pneumoniae* ont été dosés à l'aide d'un test de micro-immunofluorescence (université de Washington). La séropositivité a été déterminée selon les instructions du fabricant (Zhu J et al, 2000). La prévalence des anticorps IgG dans la population générale (âge > 50 ans) a été rapportée comme suit : 40% à 100% pour le MCV, 60% à 100% pour le HSV-1, 50% à 100% pour le VHA, 70% à 95% pour *C pneumoniae* et > 40% pour *H pylori* en fonction de la classe socio-économique.

### IV.4) Analyses statistiques

Les données sont exprimées en moyenne  $\pm$  SEM. Les différences entre les moyennes ont été comparées par le test de Student apparié ou non apparié, le cas échéant. Toutes les valeurs de probabilité sont bilatérales et une valeur  $< 0,05$  a été considérée comme statistiquement significative. Les corrélations uni-variées ont été réalisées ils utilisent le coefficient de corrélation de Pearson. Les analyses multi-variées comprenaient l'utilisation de la régression pas à pas et la procédure des modèles linéaires généraux dans SAS pour identifier les relations significatives. Cette procédure a été utilisée pour tester si la présence de coronaropathie, la gravité de la coronaropathie (maladie à 0, 1, 2 ou 3 vaisseaux) dans la population totale, ou le pourcentage de variation de la CRV avec ACH (chez les patients subissent une fonction vasculaire études) étaient liés à l'âge, au sexe, à l'indice de masse corporelle, à l'hypertension (tension artérielle  $> 140/90$  mm Hg), au diabète, à la consommation de cigarettes, aux antécédents d'hypercholestérolémie (taux de cholestérol  $>240$  mg/ dL ou sous traitement hypolipidémiant).

---

# **Chapitre V**

## **Résultats et Discussion**

---

## V) Résultats

Les caractéristiques des patients sont résumées dans le « **tableau V.4** ». La prévalence des anticorps IgG dirigés contre les 5 microorganismes était la suivante : CMV, 64% ; VHS-1, 83% ; VHA, 52% ; *C Pneumoniae*, 76% ; et *H Pylori*, 42%. Ainsi, 11,5% avaient déjà été exposés à 0 ou 1 agent pathogène, 44,5% à 2 ou 3 agents pathogènes et 44% à 4 ou 5 agents pathogènes. Parmi les facteurs de risque conventionnels, les corrélats univariés de la prévalence de la coronaropathie étaient l'âge ( $P < 0,0001$ ), le sexe masculin ( $P < 0,0001$ ), l'hypercholestérolémie ( $P < 0,0001$ ), l'hypertension ( $P < 0,01$ ), le diabète ( $P < 0,0001$ ), et le tabagisme ( $P < 0,0001$ ). Après ajustement multivarié, l'âge (OR 1,09), le sexe masculin (OR 3,6), l'hypercholestérolémie (OR 4,1), le tabagisme (OR 3,4) et le diabète (OR 5,1) sont restés des prédicteurs indépendants de la prévalence de la coronaropathie (tous  $P < 0,001$ ).

**Table V.4** : caractéristique de tous les patients.

Variables	Tous les patients	Nombre d'infections		
		0-1	2-3	4-5
Non	<b>375</b>	<b>43</b>	<b>167</b>	<b>165</b>
Homme, n (%)	227 (61)	27(63)	93 (56)	107 (65)
Age, y	56 ± 1	51+2	55 ± 1	60 ± 1*t
Cholestérol total, mg/dl	211 ± 3	204+7	209 ± 4	214 ± 4
LDL, mg/dl	131 ± 6	131± 6	133 ± 4	142 ± 3
HDL, mg/dl	44 +1	45+2	46 ± 2	42 ± 1t
Hypertension, n (%)	192 (51)	16 (37)	85 (51)	91 (55)*
Diabète, n (%)	40 (19)	16 (14)	31 (19)	38 (23)
Fumeurs, n (%)	215 (57)	21 (49)	98 (59)	96 (58)
CAD, n (%)	2,46 (60)	19 (44)	101 (60)	126 (76)*

LDL indique une lipoprotéine de basse densité ; HDL, lipoprotéine de haute densité.

\* $P < 0,05$  par rapport aux patients avec 0 ou 1 infection ; + $P < 0,05$  comparé à 2 à 3 infections.

Résultats exprimés en pourcentage ou en moyenne ± SEM.

### V.1) Prévalence de CAD et séropositivité à des agents pathogènes Individuels.

La fréquence des infections cités auparavant avec chaque organisme était plus élevée chez les patients atteints de coronaropathie que chez ceux atteints de NCA, la différence étant statistiquement significative chez ceux présentant une séropositivité pour le CMV, le VHA et *H pylori* après analyse univariée « **tableau V.5** ». Après ajustement pour les facteurs de risques conventionnels, le CMV et le VHA sont restés des facteurs prédictifs significatifs de coronaropathie. Après ajustement supplémentaire pour les facteurs de risque de coronaropathie et la présence ou l'absence de toutes les infections individuelles, seul le VHA est resté indépendamment prédictif de la coronaropathie « **tableau V.5** ». la prévalence de la coronaropathie chez les patients séropositifs et séronégatifs pour les anticorps IgA dirigés contre *C pneumoniae* (n=228) était (67,1% contre 60,8%, P=NS, respectivement).

**Table V.5 : Association entre les agents pathogènes individuels et la présence de coronaropathie.**

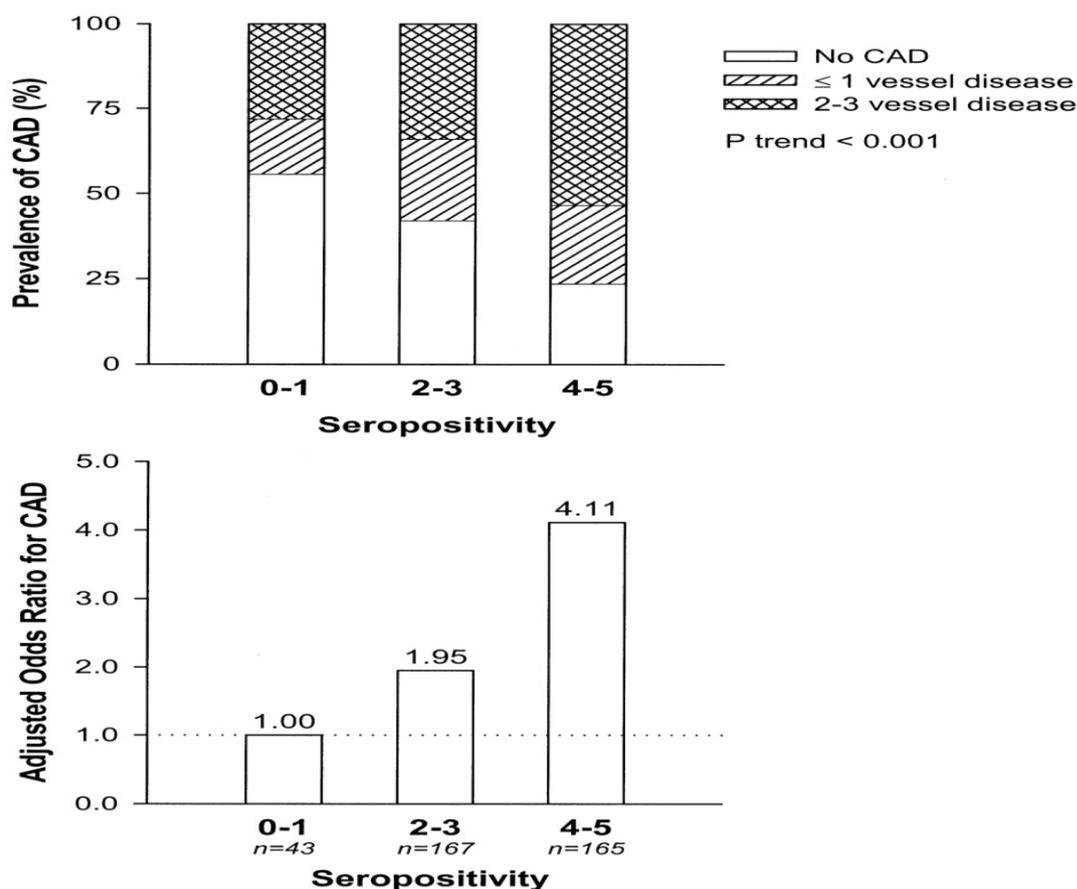
Anticorps	Fréquence des anticorps positifs (%)		Ajusté*			
	Pas de CAD	CAD	Valeur P univariée	OR	IC à 95%	Valeur P multivariée
VMC	53,4	68,7	0,002	1,4	(0,8-28)	0,26
VHA	35,7	60,2	0,001	2,6	(1,4-5)	0,003
<i>C pneumoniae</i>	71,3	78	0,11	1,1	(0,6-22)	0,7
VHS-1	79	85,8	0,11	1,0	(0,5-21)	0,9
<i>H pylori</i>	34,4	46,7	0,02	0,6	(0,3-12)	0,2

\*Ajusté pour les facteurs de risque conventionnels et les agents pathogènes individuels.

### V.2) Charge pathogène et gravité de la coronaropathie

La gravité de la coronaropathie était également liée à la charge pathogène ; la prévalence de la maladie multi-vasculaire (maladie à 2 et 3 vaisseaux) était significativement plus élevée chez les patients présentant une charge pathogène plus importante (P= 0,001) « **figure V.13** ». La charge pathogène est restée un facteur prédictif indépendant de

la gravité de la maladie coronarienne après ajustement multi-varié pour les facteurs de risque conventionnels.



**Figure V.13:** En haut, relation entre la séropositivité de l'agent pathogène et le pourcentage de prévalence de coronaropathie (plaquage ou maladie mono-vasculaire) ou multi-vasculaire (2 ou 3 vaisseaux). La tendance linéaire globale atteint une signification à  $p < 0,001$ . En Bas, OR Ajusté pour la présence de coronaropathie (ajustée pour la présence d'hypertension, d'hypercholestérolémie, de diabète, de tabagisme, d'âge et de sexe) (IC à 95% pour 2 ou 3 infection, 1,0 à 3,8 ; 4 à 5 infections, 2,0 à 8,3).

### V.3) Pathogènes individuels et fonction vasculaire

La réponse vasodilatatrice coronarienne à l'ACH a été utilisée comme indice de la fonction endothéliale, et les réponses à l'adénosine et au SNP ont été utilisées comme indices de la fonction indépendante de l'endothélium (Quyyumi AA et al, 1995).

La dilatation micro-vasculaire et épicaudique avec ACH avait tendance à être plus faible chez les sujets séropositifs à l'un des agents pathogènes par rapport aux patients séronégatifs «tableaux V.6 », atteignant une signification statistique pour les patients

séropositifs pour *H pylori* (P= 0,002), HVA (p= 0,03), et HSV-1 (P= 0,03) pour la microcirculation et pour HSV-1 (P= 0,02) pour la circulation épicaudique. Aucune différence dans les réponses vasomotrices au SNP ou à l'adénosine n'a été observée entre les patients séropositifs et séronégatifs « **tableau V.6** ».

**Table V.6:** Réponses coronariennes micro-vasculaires et épicaudiques à l'ACH et au SNP selon la séropositivité à l'infection individuelles.

	ACH (%)			SNP(%)			Adénosine (%)	
	↑ Flux	↓CVR	ΔED	↑ Flux	↓CVR	ΔED	↑Flux	↓CVR
CMV positif	96±8	38±2	-1,8±1	112±7	50±2	17±1	301±13	72±1
CMV négatif	108±15	43±3	-0,7±2	137±13	52±3	19±1	331±25	73±1
HSV-1 positif	93±7*	38±2*	-2,4±1	119±7	51±2	17±1	309±13	72±1
HSV-1 négatif	129±16	47±3	-2,5±2*	132±14	53±4	22±2	325±28	72±2
VHA positif	91±10*	37±3	-2,6±1	114±8	49±2	15±1	309±18	72±1
VHA négatif	114±9	43±3	-0,3±2	128±9	53±2	19±2	314±17	72±1
C pneumoniae positif	100±8	39±2	-0,9±1	122±12	51±2	18±1	319±15	73±1
C pneumoniae négatif	103±11	43±4	-2,3±2	120±12	51±4	17±2	295±21	71±2
H pylori positif	78±8	34±3	-2,2±1	116±7	53±2	17±2	288±17	71±1
H pylori Négatif	117±9	45±2	-0,5±1	125±10	50±2	19±2	332±17	73

ED indique le diamètre épicaudique.

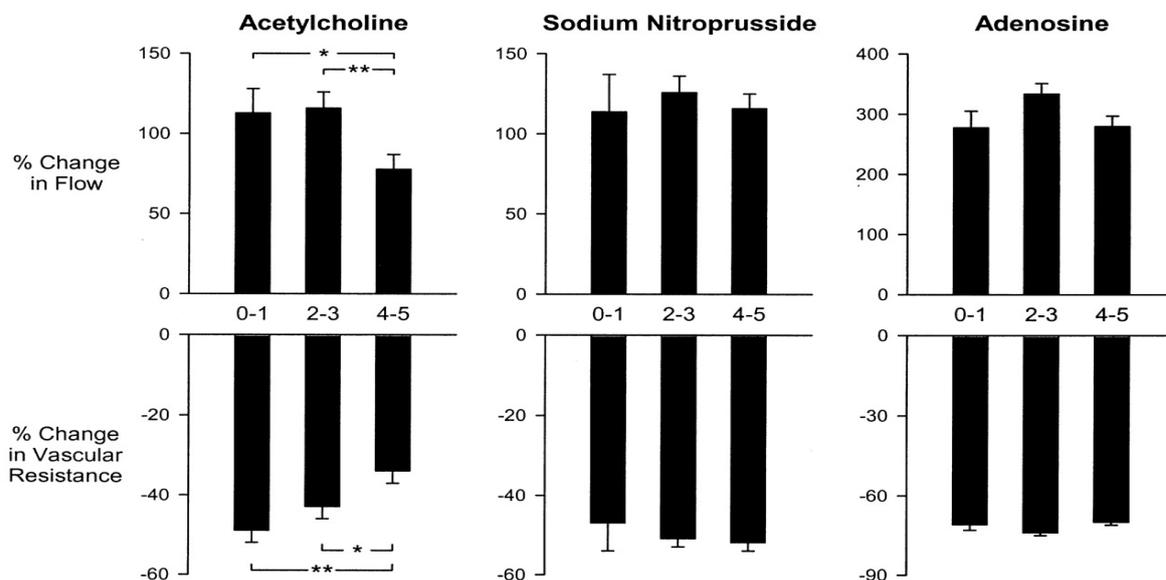
\*P≤0,05 ; P<0,005.

## V.4) Charge pathogène et fonction endothéliale

### V.4.1) Microcirculation

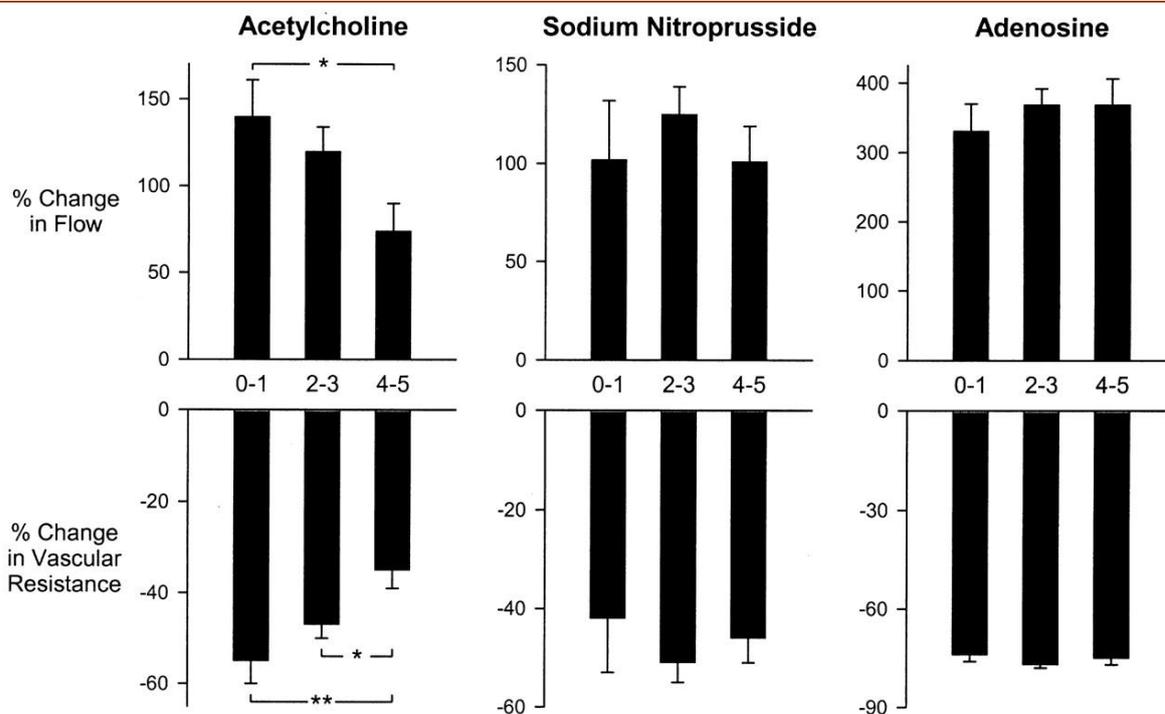
Il y avait une corrélation significative entre la charge pathogène et le pourcentage d'augmentation du débit (P= 0,01) ou le pourcentage de diminution de la CRV avec ACH (P= 0,009) « **figure V.14** ». Ainsi, par rapport aux patients présentant des anticorps contre

≤ 1 agent pathogène, la dilatation micro-vasculaire médiée par l'ACH était diminuée chez les patients séropositifs à plus de 4 agent pathogènes ( $-50 \pm 4\%$  contre  $-34 \pm 3\%$  de diminution de la CRV) « **figure V.14** ». La charge pathogène ( $P= 0,009$ ) et l'hypertension ( $P= 0,014$ ) étaient toutes les deux des prédicteurs du changement en pourcentage de la CVR avec ACH, indépendamment des facteurs de risque, de la présence ou de l'absence d'athérosclérose.



**Figure V.14:** Effets de la charge pathogène sur les modifications du débit sanguin coronaire et de la résistance vasculaire coronarienne en réponse à l'ACH, au SNP et à l'adénosine chez tous les patients. \* $P < 0,02$ , \*\* $P < 0,01$ .

Etant donné que la prévalence de la coronaropathie était plus élevée chez les patients présentant une charge pathogène plus importante « **tableau V.4** » et que l'athérosclérose est connue pour être associée à un dysfonctionnement endothélial, ils examinent cette relation chez les patients atteints de NCA. Une altération progressive de la dilatation micro-vasculaire dépendante de l'ACH a également été observée avec un nombre croissant d'infections dans le sous-groupe de 86 patients atteints de NCA « **figure V.15** », et la charge pathogène était un prédicteur indépendant du pourcentage de changement CVR après analyse multivariée ( $P= 0,03$ ).



**Figure V.15:** Effets de la charge pathogène sur les modifications du débit coronaire et de la résistance vasculaire coronarienne en réponse à l'ACH, au SNP et à l'adénosine chez les patients ayant des artères normales. \*P < 0.05, \*\*P = 0.01.

#### V.4.2) Circulation épicaudique

Les patients avec une charge pathogène plus élevée ( $\geq 4$  infections antérieures) ont eu une réponse constrictrice avec ACH, compatible avec un dysfonctionnement endothélial plus important par rapport à ceux avec une charge pathogène plus faible ( $\leq 3$  infections) chez tous les patients ( $-2,7 \pm 1,2\%$  contre  $0,6 \pm 1,2\%$ , P = 0,05, respectivement) et dans le sous-ensemble avec NCA ( $-3,5 \pm 2\%$  contre  $2,2 \pm 1,4\%$ , P = 0,02).

#### V.4.3) Charge pathogène et réponses au SNP et à l'adénosine

La vasodilatation en réponse au SNP n'était pas corrélée à la charge pathogène (P = 0,9) « **figure V.14** ». De même, il n'y avait aucune différence dans la dilatation épicaudique médiée par les SNP chez les personnes ayant une charge faible ( $\leq 3$  infections) par rapport à la charge pathogène élevée ( $\geq 4$  infections passées) ( $18 \pm 2\%$  et  $16 \pm 2\%$ , respectivement, P = 0,3). En outre, la réserve de débit avec l'adénosine était également similaire dans les 3 sous-ensembles d'agents pathogènes (P = 0,6) « **Figure V.14** » chez tous les patients et ceux atteints de NCA « **figure V.15** ».

## VI) Discussion

De plus en plus de preuves séro-épidémiologiques et mécaniques suggèrent que des agents infectieux sont impliqués dans la genèse de l'athérosclérose (**Danesh J et al, 1997. Thom DH et al, 1992, Visser MR et al, 1988. Dechend R et al, 1999**). La présente enquête étend de manière importante la preuve que les infections et, en particulier, la charge pathogène contribuent à l'athérogenèse. 69% de ses patients étaient infectés par  $\geq 3$  des agents pathogènes; plus important encore, la charge pathogène était un facteur de risque indépendant pour la présence de coronaropathie, la gravité de la coronaropathie et la dysfonction endothéliale vasculaire coronaire. La probabilité d'avoir une coronaropathie était 4,1 fois plus élevée chez les patients ayant eu 4 ou 5 infections antérieures par rapport à ceux ayant eu 0 ou 1 infection antérieure cela confirme les découvertes précédentes et étend ces observations en illustrant que la gravité de la coronaropathie était liée à la charge pathogène (**Zhu J et al, 2000**).

Il y avait un déclin progressif de la réponse du dilatareur à l'ACH à mesure que la charge pathogène augmentait, fournissant une explication mécanique de la façon dont les infections pourraient prédisposer à l'athérogenèse en provoquant un dysfonctionnement endothélial. Avec les facteurs de risque conventionnels, la charge pathogène imposait un risque indépendant supplémentaire pour la présence et la gravité de la coronaropathie et de la dysfonction endothéliale.

De nombreuses études ont démontré des associations entre la séropositivité à des agents pathogènes individuels et l'athérosclérose (**Danesh J et al, 1997. Thom DH et al, 1992. Zhu J et al, 2000**). Fait important, ils ont constaté que la charge pathogène prédisait la présence et la gravité de la coronaropathie plus fortement que n'importe quel agent pathogène unique, et des études récentes examinant plusieurs infections ont confirmé ses observations (**Anderson IJ et al 1998. Rupprecht HJ et al, 2001**). Néanmoins, d'autres enquêtes n'ont pas réussi à démontrer de telles associations (**Adler SP et al, 1998. Ridker PM et al, 1999**), une disparité qui peut être due au fait que l'analyse était limitée à des agents pathogènes uniques, à l'utilisation d'événements cardiaques comme critères d'évaluation ou au fait que les études négatives ont été réalisées dans des populations relativement en bonne santé (**Ridker PM et al, 1998. Ridker PM et al, 1999**).

Cette étude suggère que l'effet composite de plusieurs agents pathogènes, plutôt que d'un seul organisme, est le développement d'un dysfonctionnement endothélial. Le fait que les réponses indépendantes de l'endothélium aient été préservées dans tous les sous-

groupes de patients indique que l'altération de la couche endothéliale n'affecte pas la fonction des muscles lisses.

Il est important de noter que la charge pathogène était corrélée à la fonction endothéliale, même chez les personnes atteintes de NCA. Il semble que la dysfonction endothéliale puisse être l'un des mécanismes sous-jacents par lesquels de multiples agents pathogènes intracellulaires peuvent en effet contribuer aux premiers processus conduisant au développement de l'athérosclérose et à sa progression plus rapide vers une maladie multi-vasculaire.

La dysfonction endothéliale prédispose sans équivoque à l'athérosclérose, et les patients atteints d'athérosclérose et de ses facteurs de risque présentent à la fois une dysfonction endothéliale vasculaire coronarienne micro-vasculaire et épicaudique (**Quyyimi AA et al, 1995. Quyyimi AA et al, 1995. Quyyimi AA et al, 1997**). Des études démontrent maintenant une progression plus rapide vers des événements athérosclérotiques indésirables chez les personnes atteintes de dysfonctionnement endothéliale et également chez celles ayant de multiples infections antérieures (**Anderson JL et al, 1998. Zhu J et al, 2001. Rupprecht HJ et al, 2001. Schachinger V et al, 2000**).

Les observations selon laquelle la charge pathogène est un déterminant indépendant de la dysfonction endothéliale renforce en outre le lien épidémiologique, mécanique et pronostique entre l'infection par multiples agents pathogènes et l'athérosclérose.

Il est probable qu'en dépit de différences majeures dans les conséquences biologiques et cliniques qui résultent de l'infection humaine par ces agents pathogènes, il peut y avoir des voies communes par lesquelles divers organismes produisent des lésions endothéliales vasculaires. Celles-ci sont susceptibles d'impliquer les voies auto-immunes et de coagulation et, comme démontré dans cette étude, conduisent également à une lésion intégrée de l'endothélium vasculaire et de l'inflammation (**Epstein SE et al, 1999. Epstein SE et al, 2000**).

### CONCLUSION GENERALE

L'athérosclérose est une pathologie chronique et évolutive correspondant à un processus inflammatoire chronique qui peut aboutir à un évènement clinique aigu qui est la rupture de la plaque. La dysfonction endothéliale joue un rôle majeur dans ce phénomène en contribuant à la formation et l'évolution des plaques athéromateuses.

La présente étude a permis de confirmer la présence d'un lien évident entre la charge pathogène et l'évolution de la coronaropathie.

En effet, la prévalence de la coronaropathie était plus élevée chez les patients présentant une charge pathogène plus importante, cette dernière est restée un facteur de risque de la dysfonction endothéliale et donc la présence de la coronaropathie. Ainsi, la dilatation micro-vasculaire et épocardique avec l'acétylcholine avait tendance à être plus faible chez les sujets séropositifs à l'un des agents pathogènes par rapport aux patients séronégatifs. Aucune différence dans les réponses vasomotrices au SNP ou à l'adénosine n'a été observée entre les patients séronégatifs et séropositifs.

Il existe un lien évident entre la dysfonction endothéliale et l'apparition des plaques athéromateuses et par conséquent la coronaropathie.

Il est donc nécessaire de prévenir et ralentir l'apparition de ces dernières et cela par des mesures hygiéno-diététiques voire une prise en charge thérapeutique en cas de besoin.

# References bibliographiques

## Références bibliographiques

## References bibliographiques

### A

- Abdelfattah. A, et al, atherosclerotic cardiovascular disease in Egyptian women : 1570  
BCE- 2011 CE. *Int j Cardiol*, 167(2) : P570-4 (2013).
- Abdelhamid H.El Gazzar and Magda Elmonayeri. Inflammation. The pathophysiologic  
basis of nuclear medicine, DOI 10.1007/978-3-319-06112-2\_4, Springer  
International Publishing Switzerland (2015).
- Adey Osowen Robles, Sylvia, Public policy the challenge of chronic Non communicable  
Diseases (Internet). The World Bank: (Directions in Development-  
Human development) : Disponible sur : [https:// elibrarWoldbank.org/doi /abs/10-1596 / 978- 0- 8213- 7044-5. 214P](https://elibrarWoldbank.org/doi/abs/10-1596/978-0-8213-7044-5.214P) (2007).
- Adler SP, Hur JK, Wang JB, et al. Prior infection with cytomegalovirus is not a major risk  
factor for angiographically demonstrated coronary artery atherosclerosis. *J Infect  
Dis.*; 177: 209– 212 (1998).
- Afsar, B., Afser, R.E ., Dagle, T., Kaya, E., Erus,S., Ortiz, A., Covic, A., and Kanbay,  
M. Capillary rarefaction from the kidney point of view. *Clin kidney J*,  
11, 295-301. (2018).
- ANAes, Méthodes D'évaluation Du Risque cardio-vasculaire Global, (Agence  
nationale d'accréditation et d'évaluation en santé), service communication avenue  
de stade de France \_93218 saint \_Denis, la plaine CEDEX.. Sit « Internet ». juin  
(2004)
- Anderson JL, Carlquist JF, Muhlestein JB, et al. Evaluation of C-reactive protein, an  
inflammatory marker, and infectious serology as risk factors for coronary artery  
disease and myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.*; 32:35–41(1998).
- Angeline Galinierwarrain . Endothélial : qu'est ce que la dysfonction endothélial.  
AsperRichard J, Nordaby Roberto A, Vilarino Jorge O, Paragano, Antonio  
Cacharron José. (2021).

## Références bibliographiques

---

### B

- Bakker SJ, Ijzerman RG, Teerlink T, et al. Cytosolic triglycerides and oxidative stress in Central obesity: the missing link between excessive atherosclerosis, endothelial dysfunction and beta-cell failure ?*Atherosclerosis.*; 148: 17-21 (2000).
- Bayard.F, et al Estrogens and atherosclerosis Ernst scheingRes found work shop, (46): P 181-7 (2004).
- Beaglehole. R, Bonita. R, Global public health : a scorecard. *Lancet Lond Engl.6 déc* ; 372(9654) : 1988-96 (2008).
- Becker BF, Heindl B, Kupatt C, et Zahler S. endothelial function and hemostasis. *Zeitschrift fur kardiologie*89 ; :160-167 (2000).
- Betteridge dj. « what is oxidative ? » : clinical and experimental 49 (2 suppl 1) :3-8 (2000).
- Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction. A marker of atherosclerotic risk. *ArteriosclerThrombVasc Biol.*; 23:168-75 (2003).
- Borén J, Olin K, Lee I, Chait A, Wight TN, Innerarity TL. Identification of the principal proteoglycan-binding site in LDL. A single-point mutation in apo-B100 severely affects proteoglycan interaction without affecting LDL receptor binding. *J Clin Invest.* 15 juin;101(12):2658-64 (1998).
- Botting RM, Botting JH. Pathogenesis and mechanisms of inflammation and pain : an overview. *Clin Drug Investig* 19 (suppl2) : 1-7(2000).
- BOUDINA M, CHETTIBI. Physiopathologie de l'atherotrombos dan les syndromes coronaires aigus. N° 25/Vol. IV/ (2019).
- Bragulat E, de la sierra A, Antonio MT, et al. Endothelial dysfunction in salt-sensitive essential hypertension. *Hypertension.*; 374-448 (2001).
- Bura-Rivière A, Mahé G. Maladies artérielles. Chapitre 17 : épidémiologie des facteurs de risque de l'athérosclérose. Elsevier Masson ; p181 -187. ISBN: 978-2-294-74970-4 (2016).
- Burke, A. P., Kolodgie, F. D., Farb, A., Weber, D., and Virmani, R).  
Morphological predictors of arterial remodeling in coronary atherosclerosis.

## Références bibliographiques

---

Circulation 105, 297-303 (2002).

### C

- Cai, H, Harrison D.G Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases : the role of oxidant stress. *Circ Res* 87 ; 840-4. (2000).
- Calles-Escandon J, Cipolla M. diabetes and endothelial dysfunction : a clinical perspective. *Endocr Rev*,; 22 : 36-52 (2001) .
- Carmena R, Duriez P, Fruchart J-C. Atherogenic lipoprotein particles in atherosclerosis. *Circulation*.;109(23 Suppl 1):III2-7, (15 juin 2004).
- Casino OR, KilcoyneCM, QuyyumiAA, et al. The rol of nitric oxide in endothelium-dependent vasodilatation of hypercholesterolemic patients. *Circulation*. ; 88 : 2541-7 (1993).
- Cavaillon J.M. La participation des cytokines au cours des mécanismes inflammatoires. *Pathol Biol*: 41 (8 bis) : 799-811 (1993).
- Chatzizisis YS, Coskun AU, Jonas M, Edelman ER, Feldman CL, Stone PH. Role of endothelial shear stress in the natural history of coronary atherosclerosis and vascular remodeling: molecular, cellular, and vascular behavior. *J Am Coll Cardiol*.;49(25):2379-93 (26 juin 2007).
- Collège Français des Pathologistes. Chapitre Pathologie vasculaire et troubles circulatoires ; page : 1-34 (2012).
- Cracowski J.L, bessard G, la Revue de Médesine interne. Endothéline-1 et Pathologies cardiovasculaires. Endotheline-1 and cardiovascular diseases. 20(7).589-596 (July 1999).
- Creager MR, Cook JP, Mendelsohn MP, et al. Impaired vasodilation of forearm resistance vessels in hypercholesterolemic humans. *J Clin Invest*,; 86 :228-34 (1990) .

### D

- Danesh J, Collins R, Peto R. Chronic infections and coronary heart disease: is there a link? *Lancet*.;350:430–436 (1997).

## Références bibliographiques

---

- Delattre, Beaudeau, L. Bonnefont-Rousselot, D. Radicaux libres et stress oxydant : aspects biologiques et pathologique (2017).
- Demuth K., Myara I., Moatti N. Biologie de la cellule endothéliale et athérogenèse. *Ann Biol Clin*: 53: 171-189 (1995).
- Dietrich A, Mederos y Schnitzler M, Emmel J, Kalwa H, Hofmann T, Gudermann T. N-linked protein glycosylation is a major determinant for basal TRPC3 and TRPC6 channel activity. *J Biol Chem.*; 278(48):47842-52 (28 nov 2003).
- Djamila kourta , Maladies cardiovasculaires en Algérie ,EL\_watan ,(23 juin 2018).
- Donnak .Arnett , ph D et al ...Cardiovascular disease :A Report of the American college of cardiology /American Heart Association Task Force on clinical practice Guidelines. (17 mars 2019).
- Doron Aronson, Elliot J Rayfield .CardiovasDiabetol ; 1 :1, How hyperglycemia promotes atherosclerosis : molecular mechanisms .doi : 10.1186 /1475-2840-1-1.PMID : 12119059 (2002 Apr 8).
- D sinning et al. U Landmesser ,Herz ;( ECS guidelines 2016- dyslipidaemias ) Dec ; 41(8): 671-676 doi : 10.1007/s 00059-016- 4505-6.PMID : 27844136 (2016).

### E

- Ellinworth D, C, Shuka N, Fleming, I, Jeremy, JY. interactions between thromboxane A<sub>2</sub>, thromboxane/prostaglandin (TP) receptors, and endothelium-derived hyperpolarization cardiovascular research. 102 (1); 9-16 (2014).
- Engelhardt, B. Capture, crawl, cross: the T cell code to breach the blood-brain barriers. *Trends Immunol.* 33, 579–589 (2012).
- Epstein SE, Zhou YF, Zhu J. Infection and atherosclerosis: emerging mechanistic paradigms. *Circulation.*;100:e20–e28 (1999).
- Epstein SE, Zhu J, Burnett MS, et al. Infection and atherosclerosis: potential roles of pathogen burden and molecular mimicry. *ArteriosclerThrombVasc Biol.* ;20:1417–1420 (2000).

## Références bibliographiques

---

Evans, JL. goldfine, ID. maddux , BA. and Groskg GM. Ax oxydatives stress

Activated Signaling path-ways midiators of insulin resistance and beta-cell dysfunction? Diabètes.52 : 1-8 (2005).

E.Van BELLE, c.B Autres, Hôpital cardiologique, CHRU, LILLE, Réalité cardiologiques N°213 cahier, (Janvier 2006).

### F

Fendri, A. Mechri, G. Khiari, A. Othmani, L Gaha, Implication du Stress oxydant dans la schizophrénie : revue de la littérature : 32 :244-52 (2006).

Finkel, T : Holbrook, NJ. oxidants, oxidative stress and the biology of ageing Nature. 408 : 239-247 (2000).

FurchgottFR, et JV Zawadzki. The obligatory rol of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. Nature. ; 288 : 377-6 (1980).

### G

Gerhard H ,ogden A ,Ray w .structural and numerical models for the (visco) elestic response of arterial walls with residual stresses :Biomechanics of soft tissue in cardiovascularsystems , volume 441 ;p :109-184 (2003).

Gervois P, Balduyck M, Brousseau T. Maladies cardiovasculaires: marqueurs de l'athérosclérose, de la maladie coronarienne et de l'accident vasculaire cérébral. In: Biochimie Medicale: Marqueurs actuels et perspectives. Chantal Arpino. Paris; . p. 165-80. (Lavoisier; vol. 2éme) (2011).

Gimbrone MA, Topper JN, Nagel T, Anderson KR, Garcia-Cardena G. Endothelial dysfunction, hemodynamic forces, and atherogenesis. Ann N Y Acad Sci. mai ;902:230-9; discussion 239-240 (2000).

Glass CK, Witztum JL. Atherosclerosis. The road ahead. Cell.;104(4):503-16 (23 févr 2001).

Guretzki H.J., Gerhitz K.D., Olgemöller B., Schleicher E. Atherogenic levels of LDL after the permeability and composition of the endothelial barrier.

## Références bibliographiques

---

Atherosclerosis: 107: 15-24 (1994).

### H

Halliwell B, Gutteridgejmc. A considerattion of atomic structure and boundinge. In :

Halliwell B Gutteridingejmc, eds. *Free radicals in biology and medicine*, 2<sup>nd</sup> edition. Oxtord : clarendon Press, : 509-24 (1989).

Halliwell, B.« Free Radicals, Antioxidant, and Human Disease : Curiosity, cause,

or Consequence ?» lancet (*London, England*) 344(8924) : 721-24 (1994).

Hennig B., Diana J.N., Toborek M., McClain C.J. Influence of nutriments and cytokines on endothelial cell metabolism. *J Am Coll Nutr* : 13 (3) : 224-231(1994).

Hensley K, Robinson KA, Gabitta SP, et al, reactive oxygen species, cell signaling, and cell injury. *Free Radical Biol Med*; 28 : 1456-62 ( 2000) .

Hernandez-Pando r, Borntein QL, Aguilar LD, Orozo EH, Madrigal VK, Martinez CE

. Inflammatory cytokine production by immunological and foreign body

multinucleated giant cells. *Immunology* 100 : 352-358 (2000).

Hung j, lam JYT, lacosteL, et al. Cigarette smoking acutely increases platelet thrombus formation in patients with coronary artery disease taking aspirin. *Circulation*.

; 92: 2432-6 (1995).

### I

ImreCsig et al .J Diabetes Res, the Impact of obesity on the cardiovascular system, (2018).

### J

Jane S, Johnson GJ .Atherosclerosis Molecular and cellular Mechanisms ;page 23-49

ISBN :978-3-527-32448-4 (2010).

Jean-Marc Lavoie . L'exercice physique est la vie en accéléré : pourquoi l'activité

Physique est essentielle à la santé des vaisseaux sanguins (athérosclérose).

*Editions JFD.*; 83 ( 2017) .

Joël Constat et Claude Conri. Circulating markers of endothelial function in cardiovascular disease. *Clin Chim Acta.* ;368(1-2) : 33-47 (2005).

## Références bibliographiques

---

Joël Pincemail et Jean-Oliver Defraigne. Physiologacal action of antioxidant defences. 16 (4) ; 233-239 (2002).

Johan LibbeyEurotext. Biologie et pathologie du cœur et des vaisseaux. Johan Libbey Eurotext. ; 311-318 (2008).

Joseph Emmerich ,Patrick Bruneval , l'athérosclérose.John Libbey Eurotext. Paris, ; 1 (2000)

### K

Kim M.J., Dawes J., Jessup W. Transendothelial transport of modified LDL. Atherosclerosis : 108 : 5-17 (1994).

Kolodgie, F. D., Burke, A. P., Farb, A., Gold, H. K., Yuan, J., Narula, J., Finn, A. V., and Virmani, R. The thin-cap fibroatheroma: a type of vulnerable plaque: the major precursor lesion to acute coronary syndromes. *Curr Opin Cardiol* 16, 285-292 (2001).

Kumar V, Abbas A, Fausto N. Robbins and Cotzan, Pathologic basis of disease, 8 thedn. Saunders, Philadelphia (2010).

Kyoung-Ha Park and Woo Jung Park. Endothelial dysfunction : clinical implications in cardiovascular disease and therapeutic approaches. *J koreanmed sci.*; 30 (9) : 1213-1225 (2015 sep) .

### L

Lacolley,Biologie et pathologie du cœur et des vaisseaux, John Libbey Eurotext ,Paris 44 – 45 (2007 ) .

La Fédération Française de Cardiologie. FEDECARDIO | Les artères et les veines [Internet]. <https://www.fedecardio.org>. 2016 [cité 30 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.fedecardio.org/Je-m-informe/Le-coeur/les-arteres-et-les-veines>

Lambeth, j. David.. « nox enzymes and the biology of reactive oxygen». *Nature reviews. Immunology* 4 (3):181-89 (2004).

Laurent Larifla , Athérosclérose, hypertension ,thrombose , Editeur : Elsevier Masson ,page 11 (2002) .

## Références bibliographiques

---

- Leroyer, A. S., Isobe, H., Leseche, G., Castier, Y., Wassef, M., Mallat, Z., Binder, B. R., Tedgui, A., and Boulanger, C. M. Cellular origins and thrombogenic activity of microparticles isolated from human atherosclerotic plaques. *J Am Coll Cardiol* 49, 772-777 (2007).
- Lin S.J., Jan K.M., Weinbaum S., Chien S. Transendothelial transport of LDL in association with cell mitosis in rat aorta. *Arteriosclerosis* : 9 : 230-236 (1989).
- Lloyd\_JonesDM .Nam BH ,D'agostinoRB,sr et al. Parental cardiovascular disease as a risk factor for cardiovascular disease in middle\_agedadults :a prospective study of parents and offspring.*JAM Med Assoc.* ;291 :2204-2211 (2004).
- Liu Y, Chen BP-C, Lu M, Zhu Y, Stemerman MB, Chien S, Shyy JY-J. Shear stress activation of SREBP1 in endothelial cells is mediated by integrins. *Arterioscler ThrombVasc Biol.*; 22(1):76-81 ( janv 2002).
- L, Machoolo Rogilio A. Endothelia lDysfunction : aComprehensive Appnisant Cardiovasculair Diabetology. 5 : 4 (2006).
- Lum H., Malik A.B. Regulation of vascular endothelial barrier function. *Am J Physiol* : 267 : L223-L241 (1994).

## M

- M.COMME MuTueLLe , Maladies cardiovasculaires : comment les prévenir ; Magazine, ;28,rue des arts cs 90039-59046 Lille cedex (3 Mars 2021) .
- Magne Joelle. Metabolic and pathophysiological characterization of a postprandial model of endothelial dysfunction in rats. (AgroParisTech, 2010).
- Malyszko, J. Mechanism of endothelial dysfunction in chronic kidney disease. *Clin. Chim. Acta Int. J. Clin. Chem.* **411**, 1412–1420 (2010).
- Mann, J. M., and Davies, M. J. Vulnerable plaque. Relation of characteristics to degree of stenosis in human coronary arteries. *Circulation* 94, 928-931(1996).
- Mantovani A., Bussolino F., Dejana E. Cytokine regulation of endothelial cell function. *FASEB J*: 6: 2591-2599 (1992).
- Marie\_ céline Bonin, Arnaud Boudin ,Maurice La ville ,processuse obstructife :

## Références bibliographiques

---

Unité d'enseignement 2 .8 page 11 (2011).

Matz RL, Andrianitsitohaina R. Age-related endothelial dysfunction potential implications for pharmacotherapy. *Drugs aging.*; 20(7):527-550 (2003).

Maxwell S.R.J. Prospects for the use of antioxidant therapies. *Drugs.*: 49 (3) 345-361 (1995).

M. Elbaz 1, J.F. Arnal 2, 1 Pôle Cardiovasculaire et Métabolique, CHU Rangueil, TOULOUSE. 2 INSERM U589, Institut L. Bugnard, CHU Rangueil, TOULOUSE. Réalités cardiologiques. N°215-cahier 1. (Mars 2006).

Mellion BT, Ignarro LJ, Ohlstein EM, Pontecorvo EG, Hyman AL, Kadowitz PJ. Evidence for the inhibitory role of guanosine 3',5' monophosphate in ADP. Induced human platelet aggregation in the presence of nitric oxide and related vasodilators. *Blood*; 57 (5); 946-55 (1981 May).

Mendis S, Puska P, Norrving B, Organization WH, Federation WH, Organization WHO. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control (Internet). World Health Organization, . Disponible sur : <http://apps.who.int/iris/handle/10665/44701> (2011).

Michael A Gimbrone, JR, M.D and Guillermo Garcia-Cardena, Ph. D. endothelial cell dysfunction and the pathobiology of atherosclerosis. *Circ res.* ; 118(4) : 620-636 (2016 Feb 19).

Multiple Risk factor intervention trial Group.. Multiple Risk factor intervention trial : Risk factor changers and mortality result. *JAMA.* 248: 1465-77 (1982).

### N

Napoli C, D'Armiento FP, Mancini FP, Postiglione A, Witztum JL, Palumbo G, Palinski W. Fatty streak formation occurs in human fetal aortas and is greatly enhanced by maternal hypercholesterolemia. Intimal accumulation of low density lipoprotein and its oxidation precede monocyte recruitment into early atherosclerotic lesions.

## Références bibliographiques

---

J Clin Invest.;100(11):2680-90 (1 déc 1997).

### O

Offord e, van poppel g, tyrell r. Mardkers of oxidative damage and antioxydantprotection :

current statns and relevance to disease. *Free radic res* : 33 : S5-19 (2000).

Oliver Soehnlein, and Peter Libby.Targeting inflammation in atherosclerosis from

experimental insights to the clinic. *Nat Rev Drug Discov.*

; 20(8): 589–610 (2021).

Oparil, Suzanne, M. Amin Zaman, et David a. Calhoun. « Pathogenesis of

Hypertension»». *Annals of Internal Midicine*.139 (9) :761-76 ( 2003).

Owens GK, Kumar MS, Wamhoff BR. Molecular regulation of vascular smooth muscle

cell differentiation in development and disease. *Physiol Rev.*; 84(3):767-801

(juill 2004).

### P

Paolisso g, Giugliano D.. Oxidative stress and insulin action : is there a relationship?

*Diabetologia*, 39 :375-63 (1996).

Perez –MartainA,Aichoun I ,Dirienzo-Ambrozkiwicz M . Rappels physiologiques :

Organisation générale et régulation du système artériel et de l'endothélium

.Masson, p :9-16 (2016).

Perin-ManisiniM.Richard M.J.Polla B.S. Radicaux libres de l'oxygène : rôle

pathologiques dans l'athérosclérose sang thrombose vaisseaux. : 6 : 321-329

(1994).

Pierre corvol ,Nicolaspostel\_vinay l'arbre vasculaire :Nouvelles voies de guérison ,(2008).

Plutzly , J. The vasculare biology of atherosclerosis *Am J Med* ; 115 :55S-61S (2003).

Pritchard K.A., Scharz M.S., Medow M.S., Stemerman M.B. Effect of LDL on

endothelial cells membrane fluididy and mononuclear cell attachment.

*Am J Physiol* : 260: C43-C49 (1991).

Prof.sadiGuleç ,prof.cetimErol,FEsc ;High\_density lipoprotein cholesterols and risk of

## Références bibliographiques

---

cardiovascular disease ;vol.19N°3 \_(4 Nov 2020).

### Q

- Quyyumi AA, Dakak N, Andrews NP, et al. Nitric oxide activity in the human coronary circulation: impact of risk factors for coronary atherosclerosis. *J Clin Invest.* ;95:1747–1755 (1995).
- Quyyumi AA, Dakak N, Andrews NP, et al. Contribution of nitric oxide to metabolic coronary vasodilation in the human heart. *Circulation.*;92:320–326 (1995).
- Quyyumi AA, Dakak N, Mulcahy D, et al. Nitric oxide activity in the atherosclerotic human coronary circulation. *J Am Coll Cardiol.*;29:308–317 (1997).

### R

- Rahman, Irfan, SaibalK, Biswas, et ArunaKode. « oxidant and Anioxydant Balance in the Airways and Airway Diseases». *European Journal of Pharmacology.* 533 (1-3) ;222-39 (2006).
- Rankin JA. Biological mediators of acute inflammation. *Clin Issues* 15 : 3-17 (2004).
- Richard W. James : Lipides sanguins et risque cardiovasculaire, thème 9 page : 5 (2015).
- Ridker PM, Hennekens CH, Stampfer MJ, et al. Prospective study of herpes simplex virus, cytomegalovirus, and the risk of future myocardial infarction and stroke. *Circulation.*;98:2796–2799 (1998).
- Ridker PM, Kundsinn RB, Stampfer MJ, et al. Prospective study of *Chlamydia pneumoniae* IgG seropositivity and risks of future myocardial infarction. *Circulation.*; 99:1161–1164 (1999).
- RiesenWalter F.Quels marqueurs biologiques de l'athérosclérose et du risque cardiovasculaire conseiller ?*RevMed suisse* ;4 :636\_43 (2008).
- Rot nsv. Inflammation. In : Mc Ca nce KL, Hwther SE (eds) pathophysiology, 3rd edn. Mosby, ST Louis, PP 205-236 (1998).
- Rupprecht HJ, Blankenberg S, Bickel C, et al. Impact of viral and bacterial infectious burden on long-term prognosis in patients with coronary artery disease. *Circulation.*;104: 25–31 (2001).

## Références bibliographiques

---

### S

- Schachinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation.*;101:1899–1906 (2000).
- Shiva, sruti, jack h, crawford, anupramachandran, erin k, ceaser, tesshillson, paul s. Brookes, rakesh p. patel, et victor m. darly-usmar. « machanisms of the Interaction ofnitroxyl with mitochondria». *The biochemical journal* 379 (Pt 2): 359-66 (2004).
- Sien, M. Biochemistry of oxidative stress *Angewandte Chemie international. Edition in English.* 25 : 1058-1071 (1986).
- Smith JD, Trogan E, Ginsberg M, Grigaux C, Tian J, Miyata M. Decreased atherosclerosis in mice deficient in both macrophage colony-stimulating factor (op) and apolipoprotein E. *Proc Natl Acad Sci U S A.*;92(18):8264-8 (29 août 1995).
- Stary HC, Chandler AB, Glagov S, Guyton JR, Insull W, Rosenfeld ME, Schaffer SA, et al. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation.*; 89 (5):2462-78 (mai 1994).
- Sugiyama, S., Kugiyama, K., Aikawa, M., Nakamura, S., Ogawa, H., and Libby, P. Hypochlorous acid, a macrophage product, induces endothelial apoptosis and tissue factor expression: involvement of myeloperoxidase-mediated oxidant in plaque erosion and thrombogenesis. *ArteriosclerThrombVasc Biol* 24, 1309- 131 (2004).

### T

## Références bibliographiques

---

- Takahisa Kondo, Yoshihisa Nakano, shiro Adachi , Toyoaki Murohara. Effets of tobacco smoking on cardiovascular Disease .*circ J*;83(10) :1980-1985 : doi : 10.1253 : PMID : 31462607 (2019 sep 25) .
- Taubman, M. B., Fallon, J. T., Schecter, A. D., Giesen, P., Mendlowitz, M., Fyfe, B. S., Marmur, J. D., and Nemerson, Y. Tissue factor in the pathogenesis of atherosclerosis. *ThrombHaemost* 78, 200-204 (1997).
- Tedgui, A., and Mallat, Z. [Atherosclerotic plaque formation]. *Rev Prat* 49, 2081-2086 (1999).
- Thom DH, Grayston JT, Siscovick DS, et al. Association of prior infection with *Chlamydia pneumoniae* and angiographically demonstrated coronary artery disease. *JAMA*. ;268:68–72 (1992).
- Tontonoz P, Nagy L, Alvarez JG, Thomazy VA, Evans RM. PPARgamma promotes monocyte/macrophage differentiation and uptake of oxidized LDL. *Cell*. ;93(2):241-52 (17 avr 1998).

### V

- Van J.R, Hayward Vermaak W.J, Merwe A, Becker P.J, Delpont R, Potgieter H.C. Vitamin requirement for the treatment of hypehomocysteiemia in humans. *J nutrition* : 124 : 1927-1933 (1994).
- Vane JR, Moncado S. The anti-thrombotic effects of prostacyclin. *Acta Med Scand Suppl* : 642 ; 11-22 (1980).
- Vanhoutte P. MMP-7 and cardiovascular disease : not surprising! *Basic Clin PharmacolToxicol*, Jan : 112 (1) : 2 (2013).

### W

- Widlansky, M. E. The clinical implications of endothelial dysfunction. *J. Am. Coll. Cardiol.* **42**, 1149–1160 (2003).
- Winther LC, Saleem R, McCance-Katz EF, Rosen MI, Hameedi FA, Pearsall HR, Jatlow PI, Kosten TR, Woods SW. Effects of lamotrigine on

## Références bibliographiques

---

behavioral and cardiovascular responses to cocaine in human subjects. *Am J Drug Alcohol Abuse.*;26(1):47-59 (févr 2000).

### Z

Zhu J, Nieto FJ, Horne BD, et al. Prospective study of pathogen burden and risk of myocardial infarction or death. *Circulation.*;103:45–51 (2001).

Zhu J, Quyyumi AA, Norman JE, et al. Effects of total pathogen burden on coronary artery disease risk and C-reactive protein levels. *Am J Cardiol.*;85:140–146 (2000).

Zhu J, Shearer GM, Norman JE, et al. Host response to cytomegalovirus infection as a determinant of susceptibility to coronary artery disease: sex-based differences in inflammation and type of immune response. *Circulation.*;102:2491–2496 (2000).