

Athérosclérose

Qu'est-ce que l'athérosclérose ?

Parfois aussi appelée athérome ou artériosclérose, l'athérosclérose est une dégénérescence de la paroi artérielle qui, dans les premiers stades de son évolution, est caractérisée par des dépôts lipidiques (plaques) à la surface desquels peuvent se former des caillots de sang, puis par un épaississement de la paroi des artères et une limitation du flux sanguin.

La présence de plaques dans les artères coronaires entraîne un dysfonctionnement du revêtement interne des artères (intima) et prédispose aux douleurs angineuses et aux crises cardiaques, tandis que la formation de plaques dans les vaisseaux du cou et de la tête augmente le risque de maladies cérébrovasculaires, comme la démence pré-sénile et l'accident vasculaire cérébral.

Les plaques peuvent également se former dans les vaisseaux des membres et provoquer une artériopathie oblitérante des membres inférieurs. Ces plaques sont une vraie source de préoccupation car elles augmentent la résistance à l'écoulement du sang, forçant le cœur à travailler davantage et contribuant de ce fait à l'augmentation de la pression artérielle (hypertension) et à la constitution d'une insuffisance cardiaque. Elles réduisent également l'apport d'oxygène aux organes vitaux, déterminant ainsi de graves problèmes circulatoires, et deviennent des sites propices à la formation de caillots sanguins qui sont susceptibles de se détacher et de créer une oblitération aigüe dans les veines et dans les artères.

La formation des plaques athéromateuses débute très tôt dans la vie. On peut même retrouver les signes de leur présence (appelés «striés lipidiques») dans les grosses artères d'enfants âgés de trois ans et plus des trois quarts des soldats tués au combat à l'âge moyen de 22 ans présentaient des plaques étendues. Il semblerait donc que des plaques se forment chez chacun de nous, mais c'est le degré et la vitesse de leur formation qui sont déterminants.

Différentes théories tentent d'expliquer les causes de la formation de ces plaques. Selon l'une d'elles, la plaque serait une réponse à la lésion de la paroi vasculaire induite par différents facteurs tels que l'excès de cholestérol, les substances chimiques contenues dans la fumée de cigarette, l'hypertension artérielle ou le diabète. Il existe indubitablement une étroite corrélation entre ces facteurs, l'âge et le pourcentage de la paroi vasculaire tapissée de plaques saillantes.

Qui est atteint d'athérosclérose ?

L'oblitération des vaisseaux sanguins par la plaque athéromateuse ou par des caillots sanguins est l'une des principales causes de maladie et de mortalité dans l'Union européenne, où les maladies cardiovasculaires sont à l'origine d'environ 40% des décès.

Quels sont les traitements actuels ?

Un mode de vie sain aide à maîtriser la formation des plaques – sans oublier le traitement des pathologies connexes. Des mesures d'ordre diététique permettent le plus souvent d'équilibrer les taux de cholestérol et de triglycérides, mais certaines personnes éprouvent des difficultés à suivre ce type de régime alimentaire ou présentent une tendance héréditaire à l'hypercholestérolémie. Un traitement actif est alors indis-

L'athérosclérose constitue le processus au cours duquel des dépôts de graisses existant au niveau des parois des artères finissent, peu à peu, par obstruer celles-ci. Ce phénomène provoque des crises cardiaques, des accidents vasculaires cérébraux, des démences et d'autres pathologies sérieuses. La recherche a permis d'obtenir des médicaments qui diminuent les graisses dans le sang, sauvant ainsi des millions de vies. On espère que les nouvelles recherches permettront d'obtenir des médicaments encore plus efficaces.



pensable. Les principales classes de médicaments permettant de contrôler le cholestérol sont les résines chélatrices des acides biliaires, les fibrates et les statines.

Les résines chélatrices des acides biliaires existent depuis près de 30 ans. Elles agissent en se fixant sur les acides biliaires et en les entraînant hors de l'intestin pendant la digestion. L'organisme synthétisant davantage d'acides biliaires, le cholestérol circulant (c'est-à-dire contenu dans le sang) est consommé et son taux peut ainsi diminuer de 15 à 30%. Toutefois, ce mode d'action entraîne également une réduction des vitamines liposolubles A, D et K et les concentrations sanguines de nombreux autres médicaments administrés simultanément peuvent aussi s'en trouver diminuées; ceci peut, dès lors, poser des problèmes de posologie.

Les fibrates agissent en régulant le bilan lipidique sanguin. Sur une période de temps donnée, on a pu constater une baisse de 15% du taux de cholestérol. Il existe plusieurs formes de fibrates qui sont utilisées pour traiter les patients à risque présentant des taux élevés de lipides (hyperlipidémie) résistant au régime alimentaire et aux autres traitements.

La classe de médicaments prédominante est celle des statines. Celles-ci bloquent l'enzyme HMG-CoA réductase, une étape-clé de la synthèse du cholestérol, et déterminent une réduction égale ou supérieure à 30% du taux de cholestérol. À mesure que l'on acquiert une plus grande expérience de ces médicaments, on découvre que les statines peuvent être la source de bénéfices cliniquement significatifs qui vont au-delà de leurs indications premières.

Divers essais comparatifs ont montré que, par rapport aux médicaments existants, cette nouvelle génération de molécules induit une diminution plus accentuée du cholestérol des lipoprotéines de basse densité ou LDL-cholestérol. De récents essais suggèrent que ces molécules seraient en mesure de réduire les risques d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) ou de récurrence d'infarctus. Cette extension de leurs indications dans la maladie cardiovasculaire doit encore être approuvée par les autorités réglementaires.

Dans l'intervalle, les chercheurs ont découvert des variantes du gène de la HMG-CoA réductase qui peuvent expliquer les variations de l'efficacité des statines au sein de la population. Cette recherche pourrait également avoir des implications dans l'utilisation de la pharmacogénétique pour identifier les patients susceptibles de répondre le mieux au traitement. En effet, une telle recherche pourrait déboucher sur des traitements sur mesure, avec des médicaments adaptés au génotype individuel, et entraîner une amélioration de la sécurité et de l'efficacité des médicaments couramment utilisés.

Les inhibiteurs de l'enzyme acyl-CoA:cholestérol acyltransférase (ACAT) constituent un nouveau type de médicaments anti-athéroscléreux. Une autre molécule inhibant la capture du cholestérol d'origine alimentaire et biliaire dans l'intestin est disponible, seule ou en association fixe avec une statine, comme traitement adjuvant du régime alimentaire chez les patients présentant une hypercholestérolémie essentielle

Quels sont les traitements en développement?

On a imaginé une nouvelle stratégie qui consiste à utiliser une molécule qui empêche les lipoprotéines de basse densité (LDL) de se dissocier d'une substance que l'on pense être responsable du déclenchement du processus inflammatoire au stade précoce de la formation de la plaque athéromateuse.

On pense que les lipoprotéines de haute densité (HDL) assurent une protection contre l'artériosclérose en évacuant le cholestérol de la paroi vasculaire et en le transportant dans le foie où il est éliminé. La principale composante protéique des HDL est l'apolipoprotéine A1. Les essais cliniques en sont à la Phase III, notamment pour un complexe constitué d'un peptide de 22 acides aminés et de lipides qui simule les propriétés biologiques de l'apolipoprotéine A1.

En outre, la recherche explore actuellement des substances appelées «modulateurs des récepteurs PPAR». Une autre nouvelle classe de molécules, les inhibiteurs de la protéine microsomale de transfert des triglycérides (MTP), est également à l'étude dans le cadre d'essais de Phase III.

Les chercheurs ont récemment décrit une série de composés, actifs par voie orale, dotés d'une double activité réductrice sur les LDL et sur la lipoprotéine a (Lpa), deux facteurs de risque indépendants de maladie cardiovasculaire. Est également en développement une autre série de molécules conçues pour augmenter des taux trop faibles d'HDL et stopper vraisemblablement ainsi le processus artérioscléreux.

En 2007, on a montré que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, que l'on utilise dans le traitement de l'hypertension, diminuaient non seulement la morbi-mortalité cardiovasculaire chez les patients présentant une insuffisance cardiaque ou un dysfonctionnement systolique ventriculaire gauche (DSVG), mais également, les événements vasculaires sévères chez les patients atteints d'athérosclérose, mais sans DSVG ou insuffisance cardiaque avérée.

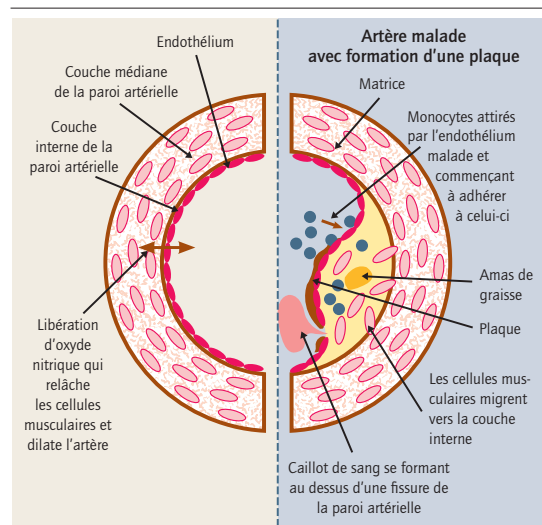
Le nouveau développement d'inhibiteurs de la phosphodiesterase 4 pourrait constituer une autre option prometteuse pour la prévention et le traitement de la maladie vasculaire. Les chercheurs étudient des molécules susceptibles de réduire la prolifération des cellules musculaires lisses impliquées dans l'athérosclérose.

Quelles sont les perspectives à plus long terme?

Les progrès réalisés dans la compréhension du processus athéroscléreux ont stimulé le développement de nouveaux agents agissant directement sur les autres composantes de la plaque, et pas seulement sur les lipides. Les inhibiteurs de l'ACAT sont un parfait exemple de molécules qui agissent directement sur la séquence d'événements aboutissant à la formation de la plaque.

L'athérosclérose progresse plus rapidement chez l'homme que chez la femme, mais les raisons de cette différence ne sont pas claires. Une substance dénommée prostacycline PGI 2 empêche le déroulement des processus associés à la formation des lésions athéroscléreuses: il est donc possible que les œstrogènes exercent leur effet protecteur chez la femme en stimulant la production de PGI 2. La recherche pré-clinique suggère, en effet, que les œstrogènes agissent au niveau du sous-type du récepteur des œstrogènes pour produire le PGI 2. Les souris femelles ne disposant pas de récepteur du PGI 2 développeront une athérosclérose aussi rapidement que les souris mâles. Ce mécanisme peut être intéressant pour développer de nouvelles approches thérapeutiques visant à protéger les hommes du développement de l'athérosclérose.

On peut espérer dans l'avenir développer des médicaments qui non seulement freineront le processus athéroscléreux, mais qui seront même peut-être capables d'inverser celui-ci.



Coupe schématique d'une artère saine et d'une artère athéroscléreuse

MISE EN GARDE

L'EFPIA a tenté tout ce qui peut être raisonnablement attendu afin d'assurer que l'information fournie dans ce PDF soit correcte et à jour. Cependant, l'EFPIA ne peut garantir que l'information est complète ou exacte à tout moment. **Vous devez consulter votre médecin ou une personne qualifiée au sujet de tout problème spécifique touchant votre santé.**

L'information contenue dans ce PDF, réunie sous le titre „Des médicaments au service de l'humanité” est mise à disposition pour autant qu'aucun élément (y compris les photos) n'en soit reproduit ou extrait sans l'autorisation de la Fédération européenne d'Associations et d'Industries pharmaceutiques (EFPIA). Ni les fiches ni les photos ne peuvent, en aucun cas, être utilisées dans le cadre de ou en relation avec des activités commerciales et/ou promotionnelles.

Comité de rédaction - Dr. Robert Geursen (Rédacteur en Chef), Bill Kirkness, Dr. Jean-Marie Muschart et Marie-Claire Pickaert (Coordinatrice).

Credits photos - ABPI, Allergan, AstraZeneca, EFPIA/Lander Loeckx, Damian Foundation, Dermatology Group Practice (Brussels), Galderma, Hilaire Pletinckx, Roche, sanofi-aventis, sanofi-pasteur

Design & Production - Megaluna

Dernière mise à jour: juillet 2009