

UNE RECHERCHE  
SUBSIDIÉE PAR LE FONDS

# Artériosclérose et modèles expérimentaux

| par le Docteur Pierre STENIER, journaliste médical

L'artériosclérose et ses complications sont de loin la première cause de mortalité au niveau mondial et à l'origine de la plupart des maladies cardiovasculaires.

Les cardiopathies dues à l'artériosclérose des artères coronaires concernent environ 6 millions de décès par an et les accidents vasculaires cérébraux plus de 4 millions. Ces deux causes représentent à elles seules 20% des décès.

L'incidence de la maladie est plus élevée dans les pays d'Europe du Nord. Elle est nettement plus faible dans les zones méditerranéennes, dans les pays asiatiques et dans le tiers monde, et est corrélée avec le degré d'industrialisation, les habitudes alimentaires et le mode de vie.

## Quelques définitions

L'artère normale est constituée de trois parties qui sont, en allant de l'intérieur vers l'extérieur du vaisseau :

- l'intima (constituée d'une couche de cellules endothéliales en contact direct avec le sang et reposant sur une mince couche de tissu conjonctif),
- la media (couche musculaire lisse),
- et l'adventice (enveloppe externe constituée d'un tissu fibreux et élastique relativement résistant).

L'artériosclérose est un processus de dégénérescence se traduisant par un durcissement et un épaississement de la paroi des artères. C'est un phénomène naturel débutant très tôt dans la vie et généralement lié au vieillissement. Le mot artériosclérose est employé comme terme générique des dégénérescences artérielles et inclut donc l'athérosclérose qui implique la formation de plaques

d'athérome dans la couche interne de la paroi des artères (l'intima) de gros et moyen calibre.

Un athérome est un dépôt par accumulation de différents éléments (graisses, sang, tissu fibreux, dépôts calcaires). La plaque d'athérome se forme progressivement au niveau d'un dommage de la paroi artérielle favorisant la formation de cellules qui se chargent peu à peu en graisses et meurent. L'athérosclérose évolue pendant plusieurs années et peut même débiter dès l'enfance. Malheureusement, elle n'est souvent diagnostiquée qu'à la suite d'un infarctus ou d'un accident vasculaire cérébral. Quand il s'agit des petites artères (rénales, cérébrales...), on utilise le terme d'artérioloscérose.

## Facteurs de risque

Divers éléments peuvent favoriser l'apparition ou l'aggravation de l'athérosclérose : les habitudes de vie (tabagisme, obésité, stress, sédentarité, alcoolisme), les facteurs génétiques (antécédents familiaux), les pathologies métaboliques (excès de cholestérol, diabète, goutte), l'hypertension artérielle.

Le tabac est un facteur de risque très important. Son usage régulier (par exemple plus de 10 cigarettes par jour)

multiplie par trois le risque d'infarctus du myocarde. Une consommation supérieure à 20 cigarettes par jour multiplie par six le risque de mort subite.

La sédentarité et le manque d'activité physique diminuent la résistance des artères. L'exercice augmente le taux du 'bon' cholestérol. La marche, la natation et le jogging semblent être les sports les plus efficaces pour prévenir ou ralentir l'évolution de l'athérosclérose.

Le rôle des facteurs génétiques n'est pas facile à préciser mais ils sont essentiels et multiples et on sait avec certitude que le patrimoine génétique peut jouer un rôle déterminant. Un chiffre pour illustrer ce fait : 30% des pères de malades coronariens sont eux-mêmes décédés de maladies coronaires. Le risque est plus élevé chez les hommes que chez les femmes avant la ménopause.

L'augmentation des lipides dans le sang, surtout le cholestérol, favorise la formation des plaques d'athérome. L'athérosclérose est très fréquente chez les malades souffrant de goutte. Il semble que ce soit le mode de vie qui soit en cause puisque goutte et hypercholestérolémie sont souvent le résultat de mauvaises habitudes alimentaires.

### Conséquences de la plaque athéromateuse

Les conséquences de la formation d'athéromes sont multiples.

La première est le rétrécissement du diamètre de l'artère ce qui finit par entraver la circulation, diminuant ainsi l'apport d'oxygène dans le territoire irrigué. La séquence pathologique est la suivante : la plaque est d'abord lisse puis peut s'ulcérer et entraîner l'adhésion de petits caillots. A un stade ultérieur la media envahie se décolle et vient progressivement boucher l'artère. Le processus peut aller jusqu'à la formation d'une thrombose, qui survient sur une plaque ayant perdu son revêtement endothélial. Dans les artères de faible calibre, la thrombose sur une sténose athéromateuse entraîne souvent un infarctus ou une gangrène.

L'atrophie et la fibrose de la média, la destruction des lames élastiques peuvent entraîner une dilatation de la lumière vasculaire, une sorte de cavité, appelée anévrisme. Un thrombus mural (caillot de sang) peut se former dans cette cavité. Les anévrismes de l'aorte abdominale sont les plus fréquents. Ceux de l'aorte thoracique peuvent être très volumineux. Sur l'aorte et ses collatérales volumineuses, notamment lorsqu'un anévrisme s'est développé, la thrombose est susceptible de donner lieu à des embolies.

### « Le principal traitement de l'athérosclérose reste la prévention »

Les embolies sont des caillots de sang se déplaçant et restant bloqués dans un petit vaisseau (par exemple au niveau des poumons), ce qui constitue une urgence médicale. Elles sont favorisées par l'ulcération de la paroi interne de l'artère. Elles peuvent être provoquées par un traumatisme de la plaque d'athérome lors de l'artériographie et de l'intervention sur le vaisseau lésé (angioplastie).

La dissection artérielle de l'aorte ou de ses branches principales à partir de la plaque athéromateuse est une autre conséquence pouvant mener à la rupture du vaisseau et à une hémorragie cataclysmique.

### Quels en sont les symptômes ?

L'athérosclérose est une maladie aux répercussions multiples. Les conséquences de la formation des plaques d'athéromes se manifestent à différents niveaux. Elles sont responsables d'affections aiguës : cardiopathies ischémiques dues à l'athérosclérose des artères coronaires, accidents vasculaires cérébraux (AVC) dus à l'athérosclérose des artères du cerveau, artérites des membres inférieurs ou du tube digestif.

Les symptômes sont donc différents selon le territoire artériel atteint, avec une gravité proportionnelle au degré de rétrécissement induit par l'athérome.

Au niveau du cœur, le rétrécissement (sténose) d'une artère coronaire pourra entraîner au repos ou à l'effort une douleur dans la poitrine appelée angor ou angine de poitrine. L'obstruction ou l'occlusion (thrombose) provoque un syndrome coronarien aigu ou infarctus du myocarde.

Dans le cerveau, une sténose d'une artère pourra se manifester par un accident ischémique transitoire, ainsi dénommé car ne durant que quelques minutes à moins d'une heure : perte de la vision d'un œil, déficit moteur ou sensitif d'un membre supérieur ou inférieur ou d'un hémicorps. A un stade plus avancé, il pourra se produire un accident vasculaire cérébral, véritable infarctus d'une zone du cerveau, avec ou sans séquelles cliniques majeures.

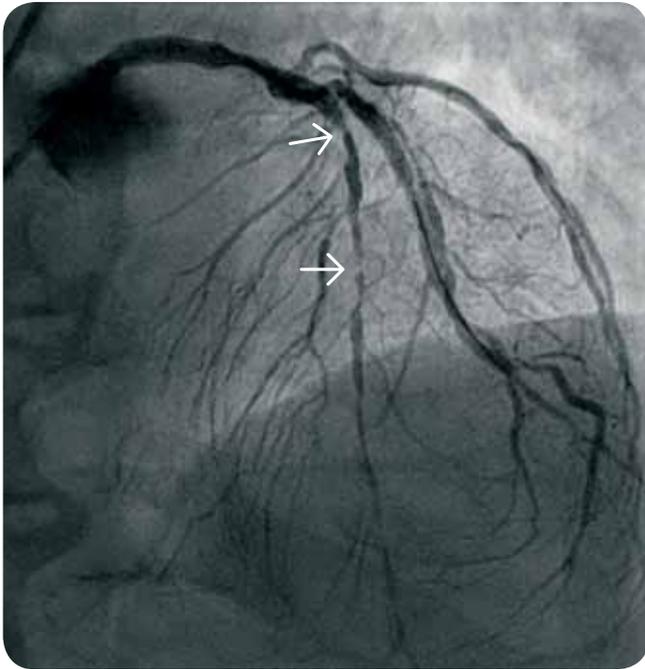
Au niveau des membres inférieurs, la sténose ou l'occlusion artérielle entraînera dans le territoire sous-jacent une ischémie à l'effort causant une douleur ou une faiblesse musculaire appelée claudication intermittente car elle survient au cours de la marche, obligeant à l'arrêt ; au repos, il n'y a pas de douleur. Le développement d'une circulation de suppléance dite collatérale joue un rôle important et peut retarder l'apparition des symptômes. Au stade ultime, la survenue de nécrose localisée des orteils ou du pied témoignant d'une occlusion des artères très périphériques peut aboutir à une gangrène mettant en jeu la vitalité du membre avec le risque d'amputation. C'est le stade ultime de l'artérite des membres inférieurs.

### Les principaux traitements et leurs risques

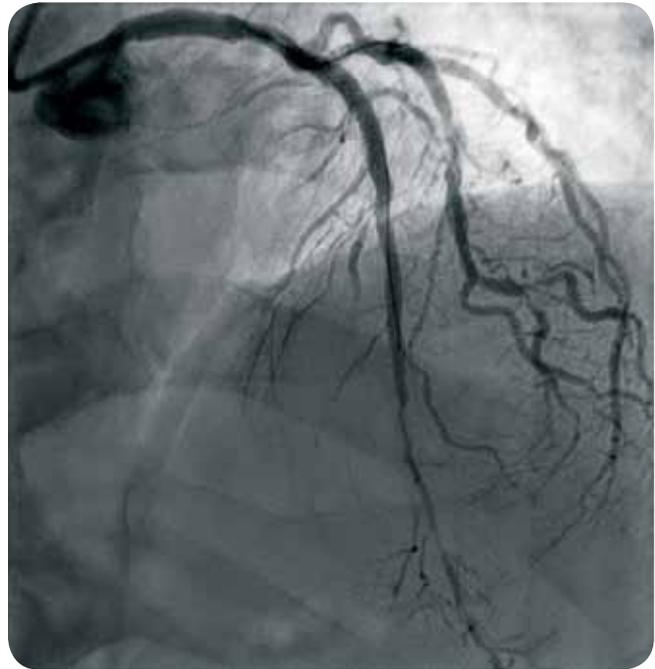
Le principal traitement reste la prévention : arrêt du tabac, activité physique, contrôle de la tension artérielle, correction des anomalies des lipides sanguins, équilibre du diabète, correction diététique de l'excès pondéral.

Le traitement est chirurgical en cas de risque vital, de gêne fonctionnelle importante ou de risque majeur mettant en jeu la vie d'un organe ou d'un membre.

## FIGURES Coronarographies avant et après traitement par stents



L'examen montre des plaques d'athérosclérose dans l'artère interventriculaire antérieure



L'examen montre les mêmes lésions après traitement par 2 stents de type DES de 40 mm et 13 mm

Les modèles expérimentaux sont très utiles pour étudier la physiopathologie de l'athérosclérose

Plusieurs techniques visent à restaurer la lumière artérielle : angioplastie ou dilatation du rétrécissement par ballonnet avec ou sans endoprothèse (stent), désobstruction par enlèvement chirurgical du bouchon d'athérome, pontage court-circuitant la zone obstruée, intervention chirurgicale sur un anévrisme...

Dans tous les cas les risques doivent être comparés aux bénéfices de chaque technique et chaque acte doit être adapté à chaque cas en fonction du stade fonctionnel, de l'état général du patient et de son âge physiologique, qui n'est pas nécessairement l'âge légal.

#### Modèles expérimentaux et imagerie

Les modèles expérimentaux chez les animaux, essentiellement les souris (modèles murins), sont très utiles pour étudier les mécanismes physiopathologiques qui aboutissent à la formation de la plaque d'athérome. Les souris présentent une résistance naturelle à l'artériosclérose, mais certaines souches dites 'transgéniques' dont le patrimoine génétique a été

artificiellement modifié par ingénierie génétique, sont caractérisées par la formation de plaques athéromateuses très semblables à celles que l'on peut observer dans l'espèce humaine.

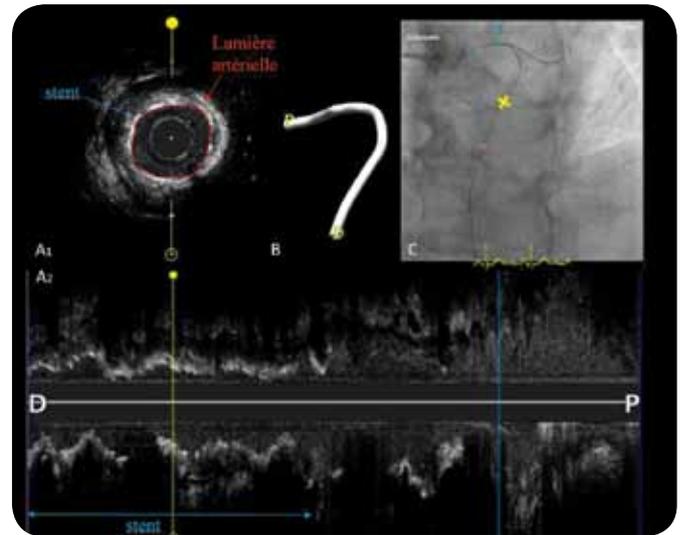
Le processus d'athérosclérose peut également être induit chez les rongeurs sans avoir recours à l'ingénierie génétique, comme l'ont montré les recherches dans le syndrome d'apnées obstructives du sommeil. Ce syndrome se caractérise par des épisodes récurrents d'obstruction des voies aériennes supérieures causant des cycles d'hypoxie-réoxygénation (hypoxie dite intermittente : HI), qui provoquent après un certain temps des lésions athéromateuses au niveau de l'aorte chez les souris soumises à ce régime.

Ainsi, grâce à ces différents outils, il a été montré que la formation de la plaque d'athérosclérose comportait plusieurs étapes : l'activation de l'endothélium artériel par les LDL (lipoprotéines de faible densité) oxydées, l'attraction puis le passage des monocytes et des lymphocytes T circulants dans l'intima (paroi

FIGURE : Echographie intravasculaire (IVUS) et coronarographie

Les mêmes lésions après mise en place du 1<sup>er</sup> stent de 40 mm.

A1 = coupe IVUS démontrant l'apposition du stent ;  
A2 = pullback de l'IVUS, sur lequel le trait jaune correspond à l'endroit de la coupe A1 ;  
B = reconstruction 3D de l'artère ;  
C = co-registation de l'IVUS avec l'angiographie (la croix jaune étant l'endroit de la coupe A1).



interne de l'aorte), la production de substances pro- et anti-inflammatoires (cytokines), la production de protéases matricielles et enfin l'induction de l'apoptose (nécrose) des différents types cellulaires aboutissant à la formation d'un noyau lipidique nécrotique dans la paroi artérielle.

Différents types de lésions ont été définis selon le stade de développement, allant du stade I (quelques cellules spumeuses isolées) jusqu'au stade V (plaque athéromateuse) et VI (érosion/rupture causant des accidents thromboemboliques).

La molécule désignée par le sigle VCAM-1 est la molécule d'adhésion et d'activation endothéliale la plus présente dans les lésions athéromateuses à un stade précoce. Elle est donc une cible de choix pour la détection de lésions athéromateuses existantes mais également pour mettre en évidence un endothélium activé à risque de développer des plaques.

L'angiographie est la méthode la plus utilisée actuellement pour détecter les plaques athéromateuses mais elle est invasive et expose le patient à des

radiations ionisantes et aux produits de contraste iodés auxquels le patient peut être allergique. Les recherches actuelles visent à mettre au point des techniques d'imagerie non invasives et ayant le moins d'effets indésirables pour le patient.

.....

« La molécule de surface VCAM-1 est une cible de choix pour détecter une athéromatose ou mettre en évidence un risque de la développer. »

.....

**C'est dans ce contexte que se situe l'un des projets de recherche financé par le Fonds**, celui du Docteur Kathleen Thayse au Laboratoire de Cardiologie de l'UMons dirigé par le Pr Carlier. Il a pour but de cibler la molécule de surface des plaques athéromateuses désignée par le sigle VCAM-1 (voir ci-dessus) au moyen d'une nanoplateforme visible en Résonance Magnétique Nucléaire et en microscopie optique par fluorescence, qui sont des techniques d'imagerie non invasives, contrairement à l'angiographie.

Les nanoplateformes font partie des nanotechnologies qui peuvent être définies

comme l'ensemble des procédés de manipulation de structures (électroniques, chimiques...), de dispositifs et systèmes matériels à l'échelle du nanomètre, qui est l'ordre de grandeur de la distance entre deux atomes.

Ces nanoplateformes permettent de visualiser les plaques d'athérome et les zones endothéliales à risque dans le but de dépister les sujets à risque et de mettre en œuvre une prise en charge adaptée. Dans une perspective à plus long terme, des molécules thérapeutiques pourront être couplées à ces nanoplateformes de manière à détecter directement les zones à traiter.

Ce projet comporte trois volets:

- une étude in vitro sur un modèle de cellules endothéliales activées;
- une étude in vivo sur des souris;
- une étude ex vitro sur des artères coronaires de patients décédés et autopsiés ainsi que sur des cœurs explantés.

Souhaitons qu'il contribue à terme, à améliorer la prise en charge des patients à risque. ■



## Le hasard et la curiosité: Dr Kathleen Thayse

| par le Docteur Pierre STENIER, journaliste médical

Transmission familiale, rencontre ou événement déterminant, comment le docteur Kathleen Thayse en est-elle venue à la science et plus particulièrement à la recherche en cardiologie? Comment vit-elle ce choix au quotidien? Rencontre avec une jeune scientifique passionnée par son métier.

Quand j'étais enfant, je rêvais déjà de devenir médecin pour «faire comme le pédiatre» que j'adorais. Ensuite, en grandissant, j'ai réfléchi à d'autres options pour finalement retourner à ma première idée: la médecine. Le choix de la spécialité de cardiologie n'est venu qu'au cours de mon cursus et de mes expériences. J'ai adoré la matière enseignée et rencontré des médecins motivants lors de mes stages.

**OBJECTIF CŒUR** Quels furent les moments clé de votre parcours ?

→ Dr Kathleen Thayse. Je crois que l'élément déclencheur a été l'infarctus de mon grand-père : l'ayant moi-même amené à l'hôpital, j'ai pu suivre attentivement les différentes étapes de son traitement. C'est à ce moment-là que j'ai rencontré le nouveau cardiologue traitant de mon grand-père, le docteur Stéphane Carlier, un médecin qui m'a impressionné par son professionnalisme et ses compétences... et qui est devenu, quelques années plus tard, mon promoteur de thèse.

**O.C.** Qu'est-ce qui vous a amené à faire de la recherche ?

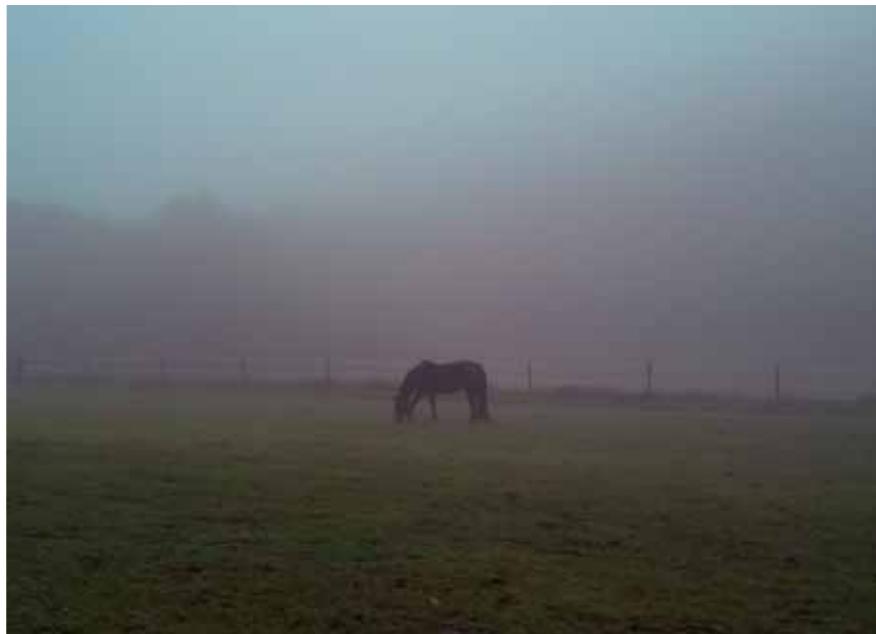
→ Dr K. Thayse. Je n'ai jamais réellement pensé à faire de la recherche. A la fin de mon cursus de médecine, le docteur Carlier, professeur de cardiologie à l'UMONS, m'a proposé un poste d'assistant de recherche et d'enseignement. Malgré l'inconvénient de devoir étaler ma spécialisation (2 ans de recherche ne valent que pour 1 an de spécialisation), je me suis dit que ce serait une expérience enrichissante et l'occasion de travailler avec ce brillant médecin.

**O.C.** Comment conciliez-vous vos activités de professeur, de chercheur et de clinicien ?

→ Dr K. Thayse. Mon contrat actuel avec l'UMONS stipule que je dois diviser mon temps de la manière suivante : 50% de recherche et 50% d'enseignement. Mon travail de clinicien est moins formaté : je me forme en lisant des articles mais aussi en gardant une activité clinique (réalisation de gardes aux soins intensifs et assistance au laboratoire de cathétérisme).

**O.C.** Dans quelles conditions financières évolue la recherche en Belgique ?

→ Concilier travail et vie privée est non seulement possible mais bénéfique pour affronter les défis professionnels.



→ Les chercheurs doivent constamment faire des demandes de fonds que ce soit pour débiter ou poursuivre leurs recherches.

→ **Dr K. Thayse.** Travaillant dans le Hainaut, je peux aisément vous exposer les conditions locales (hennuyères et wallonnes) plutôt que nationales. Financièrement, il faut constamment faire des demandes de fonds et répondre aux appels d'offre afin d'obtenir un pécule permettant de débiter ou poursuivre l'expérience.

Malheureusement, tout le monde ne reçoit pas des fonds: les critères de sélection sont stricts et seuls les projets considérés comme les plus prometteurs reçoivent ce pécule. Au point de vue académique, la recherche est assez bien valorisée. Cependant, les démarches pour la réaliser pendant le cursus de médecine sont peu claires et assez laborieuses, alors que l'on s'attendrait à une facilitation des démarches et à un encouragement plus vif. La recherche est donc valorisée mais il y a beaucoup d'obstacles à franchir afin d'y arriver.

**O.C.** Y a-t-il une place pour la vie privée dans un emploi du temps certainement très chargé ? Avez-vous un hobby ?

→ **Dr K. Thayse.** Personnellement, je mets un point d'honneur à garder une place

pour ma vie privée. Certes l'emploi du temps est chargé et il n'est pas rare de devoir travailler le soir ou les jours fériés. Cependant, avec une bonne organisation, il est possible de concilier travail et vie privée. Cela permet de se changer les idées et de revenir au travail en forme et prêt à affronter les nouveaux défis.

De plus, pour ma part, j'ai également un hobby chronophage : je fais de l'équitation depuis mes 7 ans et possède mon propre cheval. Une bonne gestion de mon emploi du temps est donc essentielle.

Chaque personne a un point de vue différent sur le sujet de la vie privée, certains préférant la mettre temporairement de côté pour se consacrer à leur vie professionnelle. Je respecte tous les points de vue, mais je voudrais rassurer les futurs chercheurs qui hésitent à se lancer dans cette belle expérience et leur dire que, oui, il est possible de concilier les deux.

**O.C.** Auriez-vous pu faire un autre choix professionnel ?

→ **Dr K. Thayse.** Au moment de choisir mon orientation professionnelle, j'étais très indécise.

→ La collaboration est essentielle à la recherche comme pour beaucoup d'activités humaines.



Le docteur Kathleen Thayse et le Professeur Stéphane Carlier au laboratoire de l'UMons

J'ai longtemps hésité entre des études littéraires (langues latines, journaliste) et des études scientifiques (ingénieur civil, pharmacien, médecine).

Actuellement, je ne regrette pas mon choix et je ne me vois pas faire un autre métier. Le métier de médecin ouvre différentes perspectives et permet de se renouveler constamment.

**o.c.** Qu'est-ce qui vous plaît le plus dans cette activité de chercheur ? Y a-t-il des aspects négatifs ?

→ Dr K. Thayse. Il y a tant de choses qui me plaisent dans cette activité de chercheur: l'autonomie, le développement de la réflexion, le cheminement, l'acquisition de nouvelles compétences, la collaboration, et enfin le résultat final bien sûr !

Les aspects négatifs sont le temps et l'argent. En effet, même avec une bonne organisation, on est souvent pris par le temps et les deadlines imposés. De plus, il faut constamment faire des demandes de fonds, afin d'être à même d'acquérir de nouveaux matériaux, des animaux, des réactifs, etc.... bref pour continuer nos expérimentations.

**o.c.** Quelles sont les qualités requises pour être un bon chercheur ?

→ Dr K. Thayse. Selon moi, un bon chercheur doit être autonome, bien organisé, rigoureux, sociable, curieux, avec la soif d'apprendre et la volonté de donner le meilleur de soi-même. Ce sont des qualités requises dans bon nombre de métiers mais, selon moi, la curiosité est vraiment la qualité essentielle dans la recherche.

**o.c.** Quelle place prennent le travail d'équipe, les collaborations interuniversitaires dans la recherche ?

→ Dr K. Thayse. La collaboration est essentielle dans la recherche. Elle permet de profiter de l'expertise des chercheurs «seniors», de développer de nouvelles idées, de discuter des points forts et des points à améliorer de l'étude, de trouver des solutions que vous n'auriez jamais trouvées seul, d'emprunter des outils qu'un autre service a en sa possession, de découvrir de nouvelles techniques,... Faire de la recherche seul n'est pas chose aisée. Collaborer offre énormément d'avantages non seulement au niveau de la recherche, mais aussi au plan humain. ■