

République Algérienne Démocratique et Publique  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



UNIVERSITÉ SALAH BOUBNIDER  
CONSTANTINE 3

FACULTE DE MEDECINE

Département de Pharmacie



## Mémoire de fin d'études

Pour l'obtention du Diplôme de Docteur en Pharmacie

THEME:

**Les marqueurs innovants de l'athérosclérose**

**Réalisé et soutenu par :**

Lakhdari Med. Elamine

Korichi Lakhdar

Kimouche Mehdi

**Encadré par :**

Dr. Belkacem Lamia

Maître-assistant en biochimie

**Année universitaire : 2020/2021**

# TABLE DES MATIÈRES

<b>Introduction</b> .....	1
<b>Chapitre 1 : Généralité sur l'athérocclérose</b>	
<b>1. L'athérocclérose et les maladies cardiovasculaires</b> .....	2
1.1. Cardiopathie ischémiqne .....	3
1.2. Accidents vasculaires cérébraux .....	3
1.3. Artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) .....	4
<b>2. Donnés épidémiologique</b> .....	5
2.1. Donnés épidémiologiques des maladies cardiovasculaires .....	5
2.1.1. Dans le monde .....	5
2.1.2. En Afrique .....	6
2.1.3. En Algérie .....	7
<b>3. Le Fonctionnement endothéliale</b> .....	9
3.1. Structure saine des artères .....	9
3.1.1. L'intima .....	9
3.1.2. La média .....	11
3.1.3. L'adventice .....	12
3.1.4. Vasa vasorum .....	12
3.1.5. Innervation .....	13
3.2. La fonction physiologique de l'endothélium .....	13
3.2.1. Fonctions de transport de l'endothélium .....	14
3.2.2. La régulation du tonus vasculaire .....	15
3.3. Le dysfonctionnement endothélial .....	17
3.3.1. Définition .....	17
3.3.2. L'évaluation de la dysfonction endothéliale .....	17

<b>4. Physiopathologie</b>	18
4.1. Description anatomopathologique des stades évolutifs de la formation d'une plaque d'athérome	18
4.1.1. Lésions Initiales	19
4.1.2. Lésions intermédiaires	20
4.1.3. Lésions avancées	20
4.1.3.1. Lésions type IV	21
4.1.3.2. Lésions type V	21
4.1.3.3. Lésions type VI	22
4.2. Les principales étapes à l'origine de la formation des plaques	23
4.2.1. Initiation de la lésion d'athérosclérose (stade I et II)	23
4.2.2. Progression de la lésion d'athérosclérose (lésions de types III et IV)	24
4.2.3. La plaque d'athérosclérose mature (type V)	25
4.2.3.1. Le centre lipidique	25
4.2.3.2. La chape fibreuse	25
4.2.4. Plaques d'athérosclérose compliquées ou à risque (type VI)	26
4.3. Evolution de la plaque d'athérosclérose	28
4.3.1. Evolution progressive	28
4.3.1.1. Progression	28
4.3.1.2. Remodelage	28
4.3.2. Evolution aiguë	28
<b>5. Les Facteurs de risque d'athérosclérose</b>	30
5.1. Facteurs de risque non modifiables	30
5.1.1. L'âge	30
5.1.2. L'hérédité	30
5.1.3. Le sexe :	31

5.2. Facteurs de risque modifiables .....	31
5.2.1. Le tabac .....	31
5.2.2. Le diabète .....	31
5.2.3. Les dyslipidémies .....	32
5.2.4. L'HTA .....	32
5.2.5. La surcharge pondérale .....	33
5.2.6. Protéine-C Réactive (CRP) .....	33
5.2.7. La sédentarité .....	33
<b>6. Diagnostic de l'athérosclérose .....</b>	<b>34</b>
6.1. Les examens cliniques .....	34
6.2. Le bilan lipidique .....	34
<b>Chapitre 2 : Les marqueurs biologiques</b>	
<b>1. Les marqueurs innovants de l'athérosclérose .....</b>	<b>37</b>
<b>1.1. Définition des marqueurs biologiques .....</b>	<b>37</b>
1.1.1. Variété des biomarqueurs .....	37
1.1.2. Caractéristiques d'un biomarqueur idéal .....	38
<b>1.2. Les marqueurs inflammatoires .....</b>	<b>39</b>
1.2.1. La protéine C-Réactive .....	39
1.2.1.1. Définition .....	39
1.2.1.2. Structure .....	39
1.2.1.3. Fonctions physiologiques et inflammation .....	41
1.2.1.4. CRP et l'athérosclérose .....	41
1.2.1.5. Dosage .....	42
1.2.2. La pentraxine 3 .....	43
1.2.2.1. Caractères généraux .....	43
1.2.2.2. Structure du PTX3 .....	44

1.2.2.3. Rôle physiologique et physiopathologique .....	45
1.2.2.4. La PTX3 et l'athérosclérose .....	46
1.2.3. Les cytokines .....	49
1.2.3.1. Définition .....	49
1.2.3.2. Interleukine 6 .....	50
1.2.3.2.1. Structure et rôle physiologique .....	50
1.2.3.2.2. IL-6 et l'athérosclérose .....	51
1.2.4. Les molécules d'adhésion .....	51
1.2.4.1. Définition .....	51
1.2.4.2. La Relation entre les molécules d'adhésion et athérosclérose .....	52
1.2.5. La Lp-PLA 2 .....	52
1.2.5.1. Définition .....	53
1.2.5.2. Mécanisme d'action .....	54
1.2.5.3. Relation entre l'athérosclérose et Lp-PLA 2 .....	55
1.2.5.4. Dosage .....	56
1.2.6. Le LOX-1 et LOX-1 soluble .....	57
1.2.6.1. Caractères généraux .....	57
1.2.6.2. Structure .....	58
1.2.6.3. Physiologie et physiopathologie .....	58
1.2.6.4. Le LOX-1 et l'athérosclérose .....	59
1.2.6.5. Dosage .....	62
1.2.7. Le ligand CD40 soluble .....	62
1.2.7.1. Structure .....	62
1.2.7.1.1. Le ligand CD 40 .....	62
1.2.7.1.2. Le ligand CD 40 soluble .....	63
1.2.7.1.3. Le récepteur CD 40 .....	63

1.2.7.2. Rôle biologique du complexe CD40/CD40 L .....	64
1.2.7.3. Implication dans l'athérosclérose .....	66
1.2.7.4. Dosage .....	68
<b>1.3. Les marqueurs de l'hémostase .....</b>	<b>69</b>
1.3.1. Le PAI-1 .....	69
1.3.1.1. Le système fibrinolytique .....	69
1.3.1.2. Structure .....	70
1.3.1.3. Rôle physiologique .....	71
1.3.1.4. Physiopathologie .....	72
1.3.1.5. PAI-1 et l'athérosclérose .....	72
1.3.1.6. Dosage .....	75
1.3.2. Le fibrinogène .....	75
1.3.2.1. Généralités .....	75
1.3.2.2. Variations physiologiques .....	76
1.3.2.3. Variations pathologiques .....	76
1.3.2.3.1. L'Hyperfibrinogénémie .....	76
1.3.2.3.2. L'hypofibrinogénémie et dysfibrinogénémies .....	76
1.3.2.4. Le Fibrinogène et athérosclérose .....	76
1.3.2.4.1. Athérosclérose coronarienne .....	77
1.3.2.4.2. Athérosclérose de l'aorte thoracique, artériopathie des membres inférieurs (AMI) .....	77
1.3.2.4.3. Athérosclérose silencieuse .....	77
1.3.2.5. Dosage .....	77
1.3.2.5.1. Le Fibrinogène (protéine) .....	77
1.3.2.5.2. Le Fibrinogène fonctionnel .....	78
1.3.3. Les D-dimères .....	78

1.3.3.1. Définition .....	78
1.3.3.2. Biosynthèse des D-dimères .....	79
1.3.3.3. Variations Physiologiques .....	80
1.3.3.4. Variations Pathologiques .....	80
1.3.3.5. D-dimères et athérosclérose .....	80
1.3.3.6. Utilisation en clinique .....	81
1.3.3.7. Dosage des D-dimères .....	81
1.3.3.7.1. Étape pré-analytique .....	81
1.3.3.7.2. Techniques de dosage .....	82
1.3.3.7.3. Les techniques commercialisées actuellement pour la détection et/ou la quantification des D-dimères .....	82
1.3.3.7.4. Tests agglutination quantitative de deuxième génération .....	83
<b>1.4. Les marqueurs d'oxydation .....</b>	<b>83</b>
1.4.1. La Myéloperoxydase .....	83
1.4.1.1. Définition .....	83
1.4.1.2. Structure .....	83
1.4.1.3. Mécanisme .....	84
1.4.1.4. Relation avec l'athérosclérose .....	85
1.4.1.5. Dosage .....	86
1.4.2. Les métalloprotéinases matricielles .....	87
1.4.2.1. Définition .....	87
1.4.2.2. Structure et Classification .....	87
1.4.2.3. Relation et l'implication dans l'athérosclérose .....	89
1.4.2.4. Dosage des MMP .....	89
1.4.3. La NADPH Oxydase .....	90
1.4.3.1. Définition et structure .....	90

1.4.3.2. Les fonctions physiologiques de la NADPH Oxydase .....	91
1.4.3.3. Relation de La NADPH Oxydase avec l'athérosclérose .....	91
1.4.4. L'Homocystéine .....	92
1.4.4.1. Définition .....	92
1.4.4.2. Métabolisme .....	93
1.4.4.3. Relation entre l'homocysteine et l'athérosclérose .....	94
1.4.4.4. Dosage .....	95
<b>1.5. Les marqueurs lipidiques .....</b>	<b>95</b>
1.5.1. Les LDL oxydés .....	95
1.5.1.1. Définition et structure .....	95
1.5.1.2. Les LDL oxydés et l'athérosclérose .....	96
1.5.1.3. Dosage et quantification des LDL oxydés .....	97
1.5.2. Les Lipoprotéines de haute densité HDL .....	97
1.5.2.1. Définition .....	97
1.5.2.2. Structure .....	98
1.5.2.3. Les HDL et l'athérosclérose .....	98
1.5.2.3.1. L'HDL Dysfonctionnel .....	98
1.5.2.3.2. Fonctions antiathérogènes des HDL .....	99
1.5.2.3.3. Oxydation des lipides et de l'apoA-I dans les particules HDL .....	100
1.5.3. Les Sphingolipides .....	100
<b>Conclusion .....</b>	<b>102</b>
<b>Références</b>	
<b>Résumé</b>	



### Résumé

L'athérosclérose est une maladie inflammatoire qui correspond à une modification pathologique de la paroi des artères. Dans les pays développés, les pathologies liées à l'athérosclérose représentent la première cause de morbi-mortalité et constituent donc un enjeu important en terme de santé publique. L'athérosclérose est une association variable de remaniements de l'intima des artères de gros et moyen calibre, consistant en une accumulation focale de lipides, de glucides complexes, de sang et de produits sanguins et de dépôts calciques, le tout s'accompagnant de modifications de la média. Plusieurs facteurs de risques peuvent déclencher le développement de la plaque d'athérome, certains ne peuvent pas être corrigés comme : l'âge, le sexe, et l'hérédité, et autres modifiables comme le tabac, le diabète, l'obésité, et le cholestérol. Les symptômes de l'athérosclérose sont le plus souvent tardifs, ces manifestations sont la conséquence d'un ensemble de processus débutant tôt et impliquant principalement l'endothélium vasculaire. L'étude de ces processus permet la détection précoce de la maladie et l'identification des biomarqueurs.

Les objectifs de notre travail sont: principalement une mise au point sur les marqueurs innovants de cette pathologie, et secondairement faire la connaissance de la pathogénie, la progression de l'athérosclérose et les facteurs de risques liés à la maladie.

Les marqueurs de l'athérosclérose sont classés en 4 catégories qui sont: les marqueurs d'inflammation comme la CRP, la pentraxine 3, LP-PLA2 et les molécules d'adhésion, les marqueurs d'hémostase comme la PAI 1, le fibrinogène, les D-dimères puis les marqueurs de l'oxydation comme l'homocystéine, la myéloperoxydase, les métalloprotéinases matricielles, et enfin les marqueurs lipidiques comme les LDL-OX, les HDL, et les sphingolipides.

L'identification des marqueurs d'athérosclérose est nécessaire dans le cadre de dépistage des patients à risque mais aussi bien pour la surveillance des patients en ambulatoire. Ce pendant l'utilisation en pratique clinique de ces biomarqueurs fait encore l'objet d'études, afin d'améliorer leur spécificité, sensibilité et optimiser leur prescription.

**Mots clés:** Athérosclérose, marqueurs innovants, inflammation, oxydation, hémostase, maladie cardiovasculaire.

### **Abstract**

Atherosclerosis is an inflammatory disease that corresponds to a pathological modification of the artery membrane. In developed countries, atherosclerosis-related diseases are the leading cause of morbidity and mortality and therefore represent a major public health issue. Atherosclerosis is a variable association of changes in the intima of large and medium caliber arteries, consisting of a focal accumulation of lipids, complex carbohydrates, blood and blood products and calcium deposits, all accompanied by changes in the media. Several risk factors can initiate the development of atherosclerotic plaque, some of which cannot be corrected such as: age, gender, and heredity, and others that can be modified such as smoking, diabetes, obesity, and cholesterol. The symptoms of atherosclerosis are most often delayed, and these manifestations are the consequence of a set of processes starting early and involving mainly the vascular endothelium. The study of these processes allows the early detection of the disease and the identification of biomarkers.

The objectives of our work are: primarily to identify innovative markers of this pathology, and secondarily to gain knowledge of the pathogenesis, the progression of atherosclerosis and the risk factors associated with the disease.

The markers of atherosclerosis are classified in 4 categories which are: markers of inflammation such as CRP, pentraxin-3, LP-PLA2, and adhesion molecules, markers of hemostasis such as PAI 1, fibrinogen, D-dimers then markers of oxidation such as homocysteine, myeloperoxidases, matrix metalloproteinase, and finally lipid markers such as LDL-OX, HDL, and sphingolipids.

The identification of atherosclerosis markers is necessary for the screening of patients at risk but also for the monitoring of patients in ambulatory care. However, the use of these biomarkers in clinical practice is still under study in order to improve their specificity and sensitivity and to optimize their prescription.

**Keywords:** Atherosclerosis, innovative markers, inflammation, oxidation, hemostasis, cardiovascular disease.