

# CARDIOLOGIE

## Conférences scientifiques<sup>MD</sup>

### Les forces de cisaillement endothéliales : Impact sur l'athérosclérose

Par ANTONIO ROCCA, M.D., Ph.D., FRCPC et JUAN CARLOS MONGE, M.D., FRCPC

L'athérosclérose, une maladie qui peut avoir des conséquences dévastatrices, touche une grande partie de la population dans les pays industrialisés et l'on observe de plus en plus ce phénomène dans les pays en développement également. L'athérosclérose est une maladie inflammatoire chronique des gros vaisseaux et des vaisseaux moyens qui a de graves conséquences sur le système cardiovasculaire (CV), à savoir l'infarctus du myocarde (IM) et l'accident vasculaire cérébral (AVC). On compte un million de cas d'IM et 500 000 décès d'origine coronarienne aux États-Unis (É.-U.) chaque année<sup>1</sup>. La maladie vasculaire périphérique est également une conséquence majeure du processus athérosclérotique. Les taux de morbidité et de mortalité sont donc élevés et augmentent avec le vieillissement de la population. Grâce à une meilleure compréhension des mécanismes responsables du processus athérosclérotique, on espère que des méthodes novatrices pour dépister cette affection pourront être mises au point et auront un impact important sur ses conséquences les plus négatives. Dans ce numéro de *Cardiologie – Conférences scientifiques*, nous examinons la pathophysiologie de l'athérosclérose et l'impact des différents types de forces de cisaillement endothéliales sur la progression de la plaque d'athérome.

Un examen de la nature, de la localisation et des caractéristiques des lésions révèle que d'autres déterminants peut-être plus importants sont responsables du développement de la plaque d'athérome. En eux-mêmes, les facteurs de risque traditionnels d'athérosclérose ne déterminent pas ou n'expliquent pas adéquatement la localisation ou la nature de la progression des lésions athérosclérotiques. Un nouveau paradigme pour l'apparition de l'athérosclérose inclut les effets hémodynamiques locaux des forces de cisaillement. Diverses forces de cisaillement peuvent avoir un impact significatif sur la nature du processus athérosclérotique. En manipulant les déterminants des forces de cisaillement endothéliales (FCE), l'apparition ou la progression de l'athérosclérose peut être modulée de façon à obtenir des bénéfices cliniques potentiels futurs.

#### Pathophysiologie

L'incidence de l'athérosclérose augmente dans des proportions épidémiques dans le monde occidental. On observe de plus en plus la présence de stries graisseuses dans les études autopsiques de populations jeunes<sup>2</sup>. Ce processus est démontré par l'accumulation de lipoprotéines de basse densité (LDL) oxydées dans la couche intimale de l'endothélium. L'élaboration de cytokines favorise l'accumulation de macrophages provenant des monocytes, qui sont mobilisés à partir de la circulation dans la couche intimale. Avec la régulation à la hausse des récepteurs « scavenger » sur les macrophages, la capture des LDL oxydés entraîne la formation de cellules spumeuses. En même temps, les cellules des muscles lisses sont incorporées dans la couche intimale où elles commencent à élaborer la matrice extracellulaire, entraînant la formation d'une capsule fibreuse<sup>1</sup>. Ce processus se propage en raison des facteurs de risque traditionnels d'athérosclérose, tels que l'hypertension, le diabète sucré, l'hypercholestérolémie, le tabagisme et la prédisposition génétique.

#### Différentiation entre les plaques vulnérables et les plaques fibreuses

Des études pathologiques ont défini deux formes distinctes de plaques : la capsule fine ou la plaque vulnérable et la capsule fibreuse à paroi épaisse, qui est relativement résistante à la rupture. Ces deux phénomènes pathologiques distincts peuvent déterminer des affections cliniques très différentes. La capsule fibreuse est généralement corrélée à un tableau d'angine stable de longue durée, alors que le sujet présentant une plaque vulnérable présente le plus souvent un syndrome coronarien aigu, qui parfois culmine en mort subite<sup>3,4</sup>. La plaque vulnérable ou susceptible de se rompre est également caractérisée par un grand noyau lipidique et une activité accrue des macrophages<sup>5</sup>. Le développement d'un fibroathérome précoce vers une plaque à capsule fibreuse ou une plaque vulnérable est en partie déterminé par les effets des diverses forces de cisaillement endothéliales sur le processus de remodelage vasculaire local (figure 1).

COMPTE RENDU DES CONFÉRENCES  
SCIENTIFIQUES DE LA DIVISION DE  
CARDIOLOGIE, HÔPITAL ST. MICHAEL,  
UNIVERSITÉ DE TORONTO

#### Division de cardiologie

Beth L. Abramson, MD  
Abdul Al-Hesayen, MD  
Luigi Casella, MD  
Asim Cheema, MD  
Robert J. Chisholm, MD  
Chi-Ming Chow, MD  
Paul Dorian, MD  
Neil Fam, MD  
David H. Fitchett, MD (rédacteur-adjoint)  
Michael R. Freeman, MD  
Shaun Goodman, MD  
Anthony F. Graham, MD  
Robert J. Howard, MD  
Stuart Hutchison, MD  
Victoria Korley, MD  
Michael Kutryk, MD  
Anatoly Langer, MD  
Howard Leong-Poi, MD  
Iqbal Mangat, MD  
Gordon W. Moe, MD (rédacteur)  
Juan C. Monge, MD (rédacteur-adjoint)  
Thomas Parker, MD (chef)  
Arnold Pinter, MD  
Trevor I. Robinson, MD  
Andrew Yan, MD

#### Hôpital St. Michael

30 Bond St.,  
Suite 7049, Queen Wing  
Toronto, Ont. M5B 1W8  
Télécopieur : (416) 864-5941

Les opinions exprimées dans cette publication ne reflètent pas nécessairement celles de la Division de Cardiologie, Hôpital St. Michael, l'Université de Toronto, du commanditaire de la subvention à l'éducation ou de l'éditeur, mais sont celles de l'auteur qui se fonde sur la documentation scientifique existante. On a demandé à l'auteur de révéler tout conflit d'intérêt potentiel concernant le contenu de cette publication. La publication de *Cardiologie – Conférences scientifiques* est rendue possible grâce à une subvention à l'éducation sans restrictions.



Leading with Innovation  
Serving with Compassion

**ST. MICHAEL'S HOSPITAL**

A teaching hospital affiliated with the University of Toronto

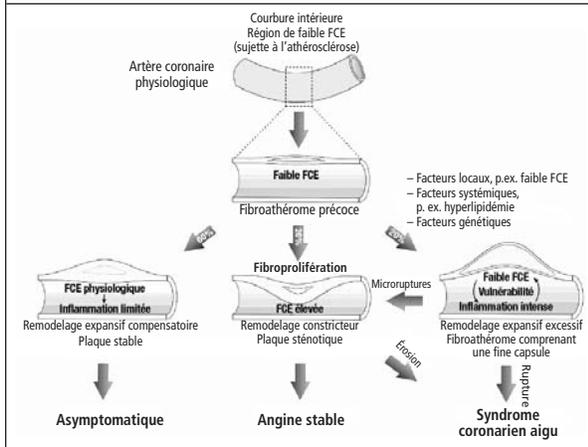


Terrence Donnelly Heart Centre

UNIVERSITY  
OF TORONTO



**Figure 1 : Histoire naturelle proposée d'un fibroathérome précoce et implications pour le remodelage vasculaire<sup>11</sup>**



### Les plaques rompues et le dilemme clinique du dépistage

La plupart des plaques rompues sont initialement des fibroathéromes cliniquement silencieux qui n'ont pas un impact significatif sur le diamètre de la lumière et qui ne gênent donc pas significativement le flux coronarien. Par conséquent, il n'est pas surprenant que ces lésions précoces soient cliniquement silencieuses, non seulement en termes de symptômes angineux, mais également pendant les diverses méthodes de tests des forces de cisaillement<sup>5</sup>. Cependant, ce qui est troublant, c'est que dans les conditions hémodynamiques locales appropriées, un fibroathérome précoce peut devenir une plaque vulnérable, qui risque de se rompre. Ce processus peut rapidement progresser et entraîner l'occlusion de l'artère coronaire, causant un IM<sup>3,4</sup>.

Malgré les difficultés de détection précoce des plaques vulnérables associées aux techniques actuelles de tests des forces de cisaillement (p. ex. imagerie de perfusion myocardique pendant un stress d'effort ou pharmacologique), ces tests sont assez sensibles pour diagnostiquer les plaques limitant le débit sanguin. Ce sont généralement des plaques qui présentent une capsule fibreuse épaisse avec une probabilité réduite de rupture.

Plusieurs nouvelles modalités d'imagerie novatrices ont été mises au point pour leur capacité à faire l'examen initial des plaques vulnérables et à les identifier. L'examen de référence –

l'angiographie cardiaque – démontre extrêmement bien la présence d'un rétrécissement luminal, mais il ne fournit pas d'informations sur la vulnérabilité de la plaque<sup>5</sup>. L'échographie intravasculaire (EGIV) fournit certains détails sur la paroi vasculaire et le noyau de la plaque, mais elle est moins sensible pour détecter un noyau riche en lipide comparativement à la détection d'une lésion calcifiée. L'angiographie coronarienne utilise les progrès effectués dans les filaments fibroscopiques, et par l'observation de la surface endothéliale, les lésions sont caractérisées comme vulnérables ou fibreuses sur la base de la couleur de l'endothélium. L'endothélium normal est de couleur blanche, alors que les plaques vulnérables sont jaunes. Cependant, les limites techniques et subjectives considérables de cette approche ont un impact sur son utilité. D'autres techniques ayant une applicabilité clinique limitée incluent l'imagerie par résonance magnétique (IRM) intravasculaire, la spectroscopie et la tomographie à cohérence optique. Les diverses sensibilités de chacune de ces techniques pour identifier une plaque vulnérable sont indiquées dans le tableau 1<sup>5</sup>. Ces techniques se montrent prometteuses et dans certains cas, ont été corrélées à des événements occlusifs futurs. Cependant, elles demeurent du domaine expérimental en raison de leur applicabilité clinique limitée. Par conséquent, d'autres méthodes doivent être identifiées pour limiter le taux de ruptures des plaques vulnérables.

Des progrès importants ont été effectués dans l'amélioration des stratégies de prévention primaire et secondaire, afin de contrecarrer le processus athérosclérotique touchant l'arbre coronarien. Les statines et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine sont deux approches majeures qui ont démontré une amélioration des événements cardiaques majeurs<sup>6-9</sup>. Cependant, malgré les bénéfices importants associés à ces stratégies de prévention, il reste encore de nombreux progrès à faire comme le montre le taux élevé d'événements de 23 % dans le groupe de traitement intensif visant à réduire le taux lipidique dans l'étude PROVE-IT (*Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy*)<sup>10</sup>. D'autres facteurs doivent être examinés pour ce qui est de leur responsabilité potentielle dans la progression du processus athérosclérotique chez les sujets à haut risque.

### Paradoxe de l'athérosclérose

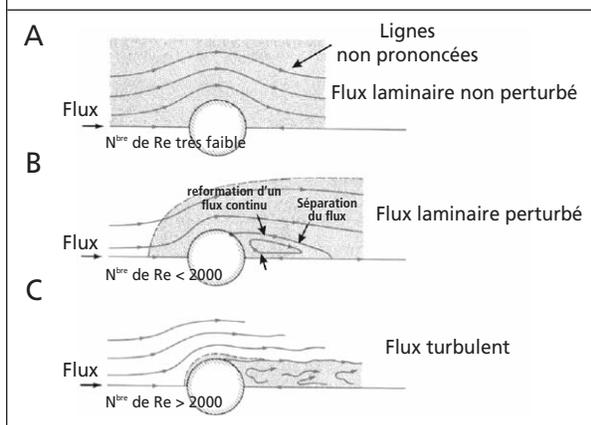
On peut mieux comprendre les mécanismes de l'athérosclérose en analysant la localisation des lésions athérosclérotiques. Les plaques se forment aux points focaux sur la courbure intérieure des vaisseaux et souvent aux points de bifurcation, ce qui indique que possiblement des facteurs hémodynamiques jouent un rôle clé.

**Tableau 1 : Comparaison des caractéristiques des techniques d'imagerie<sup>5</sup>**

Comparaison des modalités d'imagerie non invasives et invasives pour la détection des caractéristiques individuelles de la plaque vulnérable								
Modalité d'imagerie	Résolution	Pénétration	Capsule fibreuse	Noyau lipidique	Inflammation	Calcium	Thrombus	État actuel
EGIV	100 µm	Bonne	+	++	-	+++	+	EC/AC
Angioscopie	Inconnue	Médiocre	+	++	-	-	+++	EC/AC*
OCT	10 µm	Médiocre	+++	+++	+	+++	+	EC
Thermographie	0,5 mm	Médiocre	-	-	+++	-	-	EC
Spectroscopie	SO	Médiocre	+	++	++	++	-	EPC
IRM intravasculaire	160 µm	Bonne	+	++	++	++	+	EPC

OCT = Tomographie à cohérence optique ; SO = sans objet ; EC = études cliniques ; AC = approuvé cliniquement pour usage commercial ; AC\* = approuvé cliniquement pour usage commercial au Japon ; EPC = études précliniques  
+++ = sensibilité > à 90 % ; ++ = sensibilité de 85 à 90 % ; ?? = sensibilité < 50 %.

**Figure 2 : Caractérisation des types de flux : flux turbulent vs laminaire<sup>11</sup>**



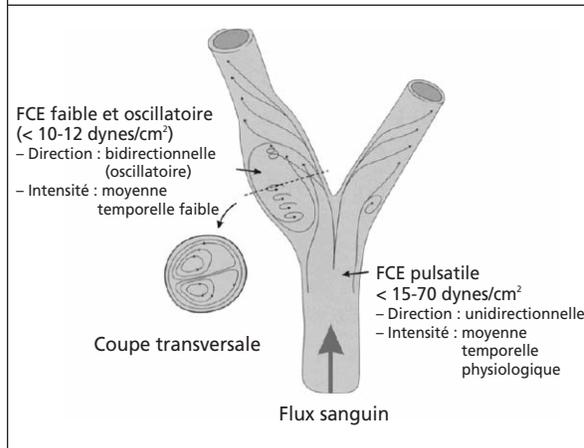
dynamiques locaux sont également responsables de la progression de l'athérosclérose, bien que les facteurs CV traditionnels exercent une influence sur toutes les cellules endothéliales dans l'arbre vasculaire. Plusieurs techniques sophistiquées, incluant l'IRM et la dynamique des fluides computationnelle, ont été appliquées pour les lésions aux points de bifurcation et sur la courbure intérieure en vue d'obtenir de plus amples informations. Ces études révèlent que ces zones sont caractérisées par une faible force de cisaillement sur l'endothélium<sup>11</sup>.

### Force de cisaillement

La force de cisaillement est définie comme la force tangentielle provenant du frottement du sang qui coule sur la surface endothéliale de la paroi des artères<sup>12</sup>. Elle est exprimée en unités de force/zones unitaires ( $N/m^2$  ou Pascal [Pa] ou  $dyne/cm^2$  ;  $1 N/m^2 = 1 Pa = 10 dynes/cm^2$ )<sup>11,12</sup>. La force de cisaillement peut être mise en contraste avec la force expansive qui exerce sa force de façon radiale. La force de cisaillement dépend de la viscosité du sang et du gradient spatial de la vitesse du sang au niveau de la paroi de l'artère. L'importance des effets de cette force tangentielle sur l'endothélium a été reconnue il y a plus de 40 ans, depuis la première description de Caro et coll<sup>13</sup>.

Le degré de turbulence exercé par le sang qui coule est un déterminant important de la force de cisaillement locale. Le flux turbulent se différencie du flux laminaire, car il est un flux désorganisé dans plusieurs directions, alors que le flux laminaire est organisé dans la même direction et survient en couches (figure 2). Un paramètre connu comme le « nombre de Reynolds » est utilisé pour identifier et prédire les différents types de flux. Le nombre de Reynolds est le rapport des forces d'inertie et des forces visqueuses et il quantifie l'importance relative de ces deux types de force. Un flux laminaire est présent lorsque le nombre de Reynolds est bas alors que les forces visqueuses sont dominantes, et est caractérisé par un mouvement des fluides doux et constant. Le flux turbulent est dominé par les forces d'inertie et est présent lorsque le nombre de Reynolds est élevé. À l'intérieur d'une artère, tout comme dans une rivière d'eau vive, il existe des zones de flux laminaire et des zones de courants tourbillonnaires. De façon analogue, dans plusieurs zones dans l'arbre artériel, le nombre de Reynolds peut être différent et par conséquent la force de cisaillement peut varier. Une force de cisaillement variable est un déterminant puissant de la progression des lésions athérosclérotiques et peut avoir des implications importantes pour le remodelage du système vasculaire<sup>11</sup>.

**Figure 3 : Classification des forces de cisaillement<sup>11</sup>**



### Classification de la force de cisaillement

**Faible force de cisaillement :** Une faible force de cisaillement est présente lorsqu'en raison du flux turbulent, le flux sanguin va dans diverses directions dans un segment d'artère. Ainsi, lorsque tous les vecteurs sont ajoutés, l'intensité nette est faible. Cela se traduit par une faible force de cisaillement qui équivaut chez les êtres humains à  $< 10-12 dynes/cm^2$ . Ce degré de force de cisaillement est présent généralement en amont des sténoses et dans les courbures intérieures<sup>11</sup>.

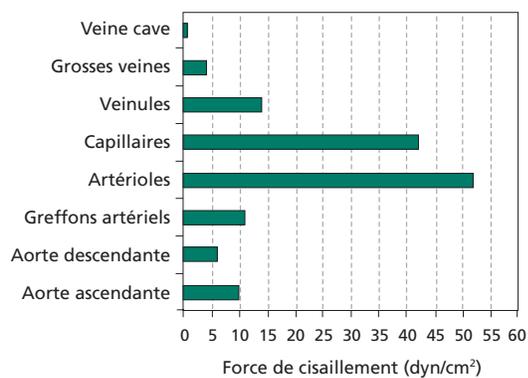
**Force de cisaillement oscillatoire :** Dans le cas d'une force de cisaillement oscillatoire, le vecteur global du flux oscille entre deux directions principales dans le segment de l'artère. La mesure globale du stress de cisaillement en résultant est faible et équivaut à presque zéro  $dyne/cm^2$ . Les points de bifurcation et les parois latérales des sténoses sont généralement caractérisés par une force de cisaillement oscillatoire<sup>11</sup>.

**Force de cisaillement élevée :** Une force de cisaillement élevée est présente lorsque le vecteur net du flux est dans une seule direction, comme dans le flux laminaire. Dans la physiologie humaine, le flux sanguin est pulsatile et appelé force de cisaillement pulsatile. Les valeurs des forces de cisaillement élevées ou des forces de cisaillement pulsatiles se situent dans la gamme de  $15$  à  $70 dynes/cm^2$ . Le flux laminaire correspond donc à une force de cisaillement élevée (figure 3).

### Forces de cisaillement typiques et implications de leur modification

Les valeurs normales de la force de cisaillement pouvant être mesurées dans l'arbre vasculaire varient, selon la localisation. La force de cisaillement la plus élevée se situe dans les artérioles, alors que la plus faible se situe dans les veines. Cela peut avoir d'importantes implications sur l'utilisation des greffons veineux sur les artères, car il y a alors un décalage dans les forces de cisaillement dans les vaisseaux respectifs entraînant inévitablement un remodelage et potentiellement la progression de l'athérosclérose (figure 4)<sup>14</sup>. Les vaisseaux qui subissent leur FCE respective normale sont stables et à l'état de repos. Les valeurs normales des forces de cisaillement inhibent l'athérogénèse en régulant à la hausse les facteurs de protection, tels que le monoxyde d'azote (NO), la prostacycline et l'inhibiteur physiologique de l'activateur tissulaire du plasminogène. De plus, les forces de cisaillement normales augmentent la longévité de l'endothélium<sup>14</sup>. Cela implique que l'endothélium est capable de

**Figure 4 : Classification des forces de cisaillement<sup>11</sup>**



détecter une modification de la force de cisaillement et répond à son tour en modifiant les taux d'expression génétique et de traduction du matériel génétique.

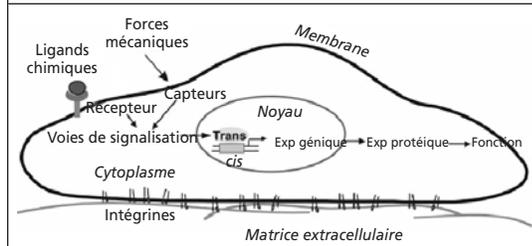
**Mécanoréception :** La force de cisaillement tangentielle, ainsi que la force de cisaillement circonférentielle, sont capables d'influer sur la réponse endothéliale et l'homéostasie<sup>12</sup>. Cette réception mécanique du flux et de la force de cisaillement par l'endothélium est appelée « mécanoréception » et l'interaction entre les protéines extracellulaires et les cytosquelettes intracellulaires en est à l'origine. L'influence du contrôle génétique de la cellule par diverses forces de cisaillement est exercée par plusieurs voies intracellulaires se chevauchant et est appelée collectivement la « mécanotransduction ». La cascade des protéines kinases activées par les mitogènes (MAPK) à divers niveaux<sup>11</sup> est un point de convergence majeur dans cette voie de signalisation. Le cytosquelette et les diverses protéines intégrines sont responsables des valeurs changeantes de la FCE. De plus, on a constaté que les récepteurs de surface et les canaux ioniques ainsi que le glucocalyx jouent des rôles importants dans la mécanoréception des forces de cisaillement (figure 5)<sup>12</sup>.

**Effets de la FCE sur l'expression génique :** Lorsque la FCE a été captée, ce message est transmis par des procédés de mécanotransduction faisant appel à la phosphorylation d'enzymes clé. Le processus culmine dans la liaison des facteurs de transcription aux éléments sensibles à la force de cisaillement dans l'ADN. Ainsi, la régulation positive et négative de l'expression génique s'effectue par des modifications de la FCE<sup>11,12</sup>. Les régions de l'arbre artériel qui montrent une faible FCE sont profondément affectées par la progression des plaques d'athérome.

**Effets d'une faible FCE sur les composantes de l'athérosclérose :** Plusieurs voies proathérogènes sont considérablement stimulées par un état de faible force de cisaillement. La production de NO est atténuée dans les régions caractérisées par une faible force de cisaillement. La force de cisaillement physiologique est le stimulant le plus puissant de la production de NO par la régulation positive de l'expression génique et de la phosphorylation protéique de la NO synthase endothéliale. Une faible FCE atténue la production de prostacycline tout en augmentant la production de l'endothéline, favorisant ainsi la vasoconstriction<sup>11</sup>.

La capture des LDL est également facilitée par une faible force de cisaillement et s'effectue par la production

**Figure 5 : Aperçu de la mécanoréception et de la mécanotransduction de la force de cisaillement<sup>12</sup>**



accrue du récepteur « scavenger » sur les LDL. De plus, l'accumulation de monocytes dans l'intima est accrue lorsque l'endothélium capte une faible force de cisaillement et dans ces circonstances, la production d'espèces réactives de l'oxygène augmente. Conjointement à cette situation, la capture accrue des LDL oxydées favorise le processus d'athérosclérose. Pour aggraver la situation, des médiateurs de l'inflammation sont également produits en présence d'une faible FCE. On note ainsi la production d'un taux accru de facteur de nécrose tumorale-alpha (TNF- $\alpha$ ) et de substances chimioattractives, telles que la protéine-1 monocytaire chimioattractrice, parmi d'autres. La vulnérabilité de la plaque d'athérome est également accélérée dans le contexte d'une faible force de cisaillement. La production de métalloprotéinases de la matrice (MMP), plus spécifiquement la MMP-2 et la MMP-9, qui dégradent la matrice extracellulaire, en est en grande partie responsable. Les conditions parfaites pour le développement de l'athérosclérose sont ainsi réunies en grande partie en raison de la faible FCE<sup>11</sup>.

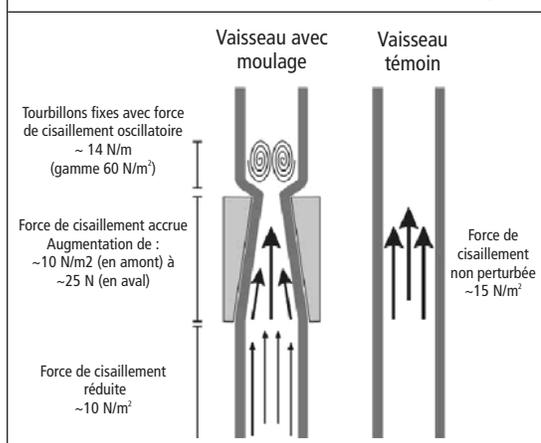
### Remodelage vasculaire en réponse à la force de cisaillement

En outre des modifications survenant dans la plaque d'athérome, diverses intensités de force de cisaillement ont également un impact important sur le modelage de l'arbre vasculaire. Dans le système vasculaire normal, une faible force de cisaillement entraîne une constriction compensatrice menant à un rétrécissement de la lumière des vaisseaux, ce qui cause la normalisation de la FCE. Cependant, dans les vaisseaux présentant des plaques d'athérome préexistantes, l'interaction avec les diverses forces de cisaillement est beaucoup plus complexe. Dans la plupart des cas de rétrécissement d'origine athéroscléreuse, on observe un remodelage extérieur expansif compensatoire. Ceci a pour effet de normaliser la lumière des vaisseaux et ce processus entraîne la normalisation de la force de cisaillement. Cependant, dans certains cas, pour des raisons inconnues actuellement, ce processus n'est plus régulé, ce qui entraîne un remodelage expansif excessif. Le diamètre de la lumière des vaisseaux est donc supérieur à celui prévalant lors d'un retour compensatoire à la normale. Il a été démontré que cette situation est corrélée à une force de cisaillement plus faible et à une dégradation accrue de la matrice extracellulaire (figure 1)<sup>11</sup>.

### Modèles in vivo de diverses FCE

Les effets des diverses FCE ont été examinés dans une étude prospective, *in vivo*, utilisant un modèle animal

**Figure 6 : Modification de la force de cisaillement in vivo par un moulage<sup>15</sup>**



d'athérosclérose et un dispositif ingénieux pouvant moduler l'intensité de la force de cisaillement. Un moulage est placé autour d'artères de souris déficientes en apolipoprotéine-E qui induit dans le même vaisseau une force de cisaillement faible, élevée et oscillatoire (figure 6)<sup>15</sup>. Ce modèle démontre clairement que les zones de faible force de cisaillement sont caractérisées par le développement de plaques vulnérables, alors qu'une force de cisaillement oscillatoire favorise le développement de lésions stables, et une force de cisaillement élevée protège contre le développement de lésions athéroscléreuses<sup>15</sup>.

### Corrélations cliniques

#### *Effet de la viscosité et de ses corrélats cliniques sur la force de cisaillement*

En outre du gradient spatial du flux sanguin sur l'endothélium, la viscosité est un contributeur important à la force de cisaillement<sup>11</sup>. La viscosité est linéairement proportionnelle à la force de cisaillement et est déterminée principalement par l'hématocrite. Par conséquent, la modification du taux d'hématocrite due à un saignement peut entraîner une modification du degré de la force de cisaillement exercée sur la paroi endothéliale. Cela a été démontré par des expériences élégantes dans lesquelles la viscosité a été modifiée par la transfusion d'un dextran visqueux vs un dextran dilué, utilisés comme expanseurs plasmatiques après une hémorragie provoquée. Cette manœuvre démontre que la production de NO qui en résulte a été clairement influencée par les diverses forces de cisaillement<sup>16</sup>. L'ischémie myocardique et la nécrose qui surviennent dans le contexte de l'anémie ou d'une hémorragie importante devraient donc être considérées sous une lumière différente, étant donné qu'une force de cisaillement réduite entraîne potentiellement la vulnérabilité de la plaque d'athérome.

#### *Profilage vasculaire*

Les conséquences négatives d'une faible force de cisaillement deviennent plus claires à la lumière d'expériences *in vivo* et *in vitro*. Cependant, afin d'obtenir la vraie signification clinique de la force de cisaillement dans la prévention d'événements indésirables dus à des plaques vulnérables, il est impératif d'identifier les fibroathéromes

précoces pouvant potentiellement se rompre dans le contexte clinique. La technique du profilage vasculaire commence à combler cette lacune dans la prédiction des plaques vulnérables et peut offrir des bénéfices cliniques importants pour une intervention précoce afin de prévenir possiblement la rupture de plaques<sup>17</sup>. Dans le profilage vasculaire, l'EGIV et l'angiographie coronarienne biplan conventionnelle sont combinées pour créer une représentation tri-dimensionnelle de l'arbre coronarien. À partir de ce modèle de référence, des mesures sont prises de la force de cisaillement locale et du remodelage vasculaire. Cette technique est à la fois précise et reproductible et a été utilisée pour examiner les modifications du remodelage vasculaire chez les êtres humains sur une période prolongée<sup>18-20</sup>. Des études initiales ont démontré une corrélation entre une faible FCE dans des artères coronaires d'êtres humains et la progression de l'athérosclérose<sup>19</sup>.

Un exemple de la valeur prédictive d'une faible FCE a été obtenu chez un patient recruté dans une étude prospective visant à déterminer la faisabilité du profilage vasculaire. Ce patient avait présenté une angine instable 4 mois après avoir subi une angioplastie de l'artère interventriculaire antérieure. Le stent s'est bien déployé, mais un phénomène de resténose est survenu en raison de la géométrie vasculaire locale. Cela a entraîné une zone de séparation du flux et de flux turbulent, produisant une faible FCE dans cette zone. Dans un autre angiogramme, on a noté que les zones où la formation néointimale était la plus importante étaient corrélées aux zones où la force de cisaillement était la plus faible, ce qui indique que les zones où la force de cisaillement est faible pourraient permettre de prédire un remodelage vasculaire indésirable<sup>21</sup>.

Si les zones où la force de cisaillement est faible sont proathérogènes, la normalisation de la force de cisaillement a un effet protecteur contre l'athérosclérose. Cette hypothèse a été testée dans divers modèles animaux avec une attention particulière à la resténose intrastent. Un dispositif intrastent conçu pour modifier le flux vers la paroi endothéliale, augmentant ainsi la force de cisaillement, a été testé chez des lapins sujets aux lésions athéroscléreuses. Les stents ont été placés dans les artères fémorales et un diviseur de flux intrastent a été placé dans un stent. Grâce à l'augmentation de la force de cisaillement produite par le diviseur de flux, le degré de perte luminale, d'inflammation et de lésions a été significativement réduit comparativement au stent conventionnel<sup>22</sup>. Cette expérience valide le principe mécaniste selon lequel la modulation de la force de cisaillement a des effets bénéfiques sur la sténose intrastent.

### Conclusion

Les conséquences de l'athérosclérose sont dévastatrices et coûteuses pour la société à de nombreux égards. Les stratégies de prévention visant à réduire le taux d'événements cardiaques indésirables se sont considérablement améliorées. Cependant, il existe encore un sous-groupe de la population qui ne bénéficie pas suffisamment de ces mesures, principalement du fait que dans une grande proportion de cas, les plaques d'athérome vulnérables ne causent pas de symptômes avant leur rupture. La force de cisaillement a des implications importantes sur la progression de la plaque d'athérome, ainsi que sur le remodelage

vasculaire. Une faible force de cisaillement peut être particulièrement nuisible, car elle augmente la vulnérabilité des plaques d'athérome. On espère que la détermination de forces de cisaillement optimales dans le contexte clinique permettra d'élaborer des méthodes de mesure non invasives pour que les techniques de dépistage puissent prévenir les conséquences dangereuses des plaques d'athérome rompues. La modulation de la faible force de cisaillement dans l'arbre coronaire pourrait être une méthode éventuelle à l'avenir pour la manipulation du système vasculaire.

#### Références

1. Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 7th Ed. 2005.
2. McGill HC Jr, McMahan CA, Herderick EE, Malcom GT, Tracy RE, Strong JP. Origin of atherosclerosis in childhood and adolescence. *Am J Clin Nutr* 2000;72:1307S-1315S.
3. Fuster V, Fayad ZA, Badimon JJ. Acute coronary syndromes: biology. *Lancet* 1999;353 (Suppl 2):SII5-SII9.
4. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995; 92:657-671.
5. MacNeill BD, Lowe HC, Takano M, Fuster V, Jang IK. Intravascular modalities for detection of vulnerable plaque: current status. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:1333-1342.
6. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:1149-1158.
7. Murphy SA, Cannon CP, Wiviott SD, et al. Effect of intensive lipid-lowering therapy on mortality after acute coronary syndrome (a patient-level analysis of the Aggrastat to Zocor and Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 trials). *Am J Cardiol* 2007;100:1047-1051.
8. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000;342:145-153.
9. Fox KM. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003;362:782-788.
10. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495-1504.
11. 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* 2007;49:2379-2393.
12. Chien S. Mechanotransduction and endothelial cell homeostasis: the wisdom of the cell. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007;292:H1209-H1224.
13. Caro CG, Fitz-Gerald JM, Schroter RC. Arterial wall shear and distribution of early atheroma in man. *Nature* 1969;223:1159-1160.
14. Papaioannou TG, Karatzis EN, Vavuranakis M, Lekakis JP, Stefanadis C. Assessment of vascular wall shear stress and implications for atherosclerotic disease. *Int J Cardiol* 2006;113:12-18.
15. Cheng C, Tempel D, van Haperen R, et al. Atherosclerotic lesion size and vulnerability are determined by patterns of fluid shear stress. *Circulation* 2006;113:2744-2753.
16. Martini J, Cabrales P, Tsai AG, Intaglietta M. Mechanotransduction and the homeostatic significance of maintaining blood viscosity in hypotension, hypertension and haemorrhage. *J Intern Med* 2006;259:364-372.
17. Waxman S, Ishibashi F, Muller JE. Detection and treatment of vulnerable plaques and vulnerable patients: novel approaches to prevention of coronary events. *Circulation* 2006;114:2390-2411.
18. Stone PH, Coskun AU, Kinlay S, et al. Regions of low endothelial shear stress are the sites where coronary plaque progresses and vascular remodeling occurs in humans: an in vivo serial study. *Eur Heart J* 2007;28:705-710.
19. Stone PH, Coskun AU, Kinlay S, et al. Effect of endothelial shear stress on the progression of coronary artery disease, vascular remodeling, and in-stent restenosis in humans: in vivo 6-month follow-up study. *Circulation* 2003;108:438-444.
20. Stone PH, Coskun AU, Yeghiazarians Y, et al. Prediction of sites of coronary atherosclerosis progression: In vivo profiling of endothelial shear stress, lumen, and outer vessel wall characteristics to predict vascular behavior. *Curr Opin Cardiol* 2003;18:458-470.
21. Thury A, Wentzel JJ, Vinke RV, et al. Images in cardiovascular medicine. Focal in-stent restenosis near step-up: roles of low and oscillating shear stress? *Circulation* 2002;105:e185-e187.
22. Carlier SG, van Damme LC, Blommerde CP, et al. Augmentation of wall shear stress inhibits neointimal hyperplasia after stent implantation: inhibition through reduction of inflammation? *Circulation* 2003;107:2741-2746.

## Réunions scientifiques à venir

16 au 20 mars 2008

### 24<sup>e</sup> SCC Congrès Cardiovasculaire à Lake Louise

Lake Louise, Alberta

Renseignements : [www.acclakelouise.com/](http://www.acclakelouise.com/)

Carol Cox/Hallmark Meeting Concepts

Tél. : (905) 814-1112

[carol151@sympatico.ca](mailto:carol151@sympatico.ca)

29 mars au 1 avril 2008

### Réunion annuelle de l'American College of Cardiology ACC.08

Chicago, Illinois

Renseignements : [www.acc.org](http://www.acc.org)

1 au 3 mai 2008

### Société européenne de cardiologie (SEC) Euro Prevent 2008

Paris, France

Renseignements : [www.escardio.org/](http://www.escardio.org/)

30 août au 3 septembre 2008

### Congrès de la SEC 2008

Munich, Allemagne

Renseignements : [www.escardio.org/](http://www.escardio.org/)

*Les D<sup>r</sup> Rocca et le D<sup>r</sup> Monge déclarent qu'ils n'ont aucune divulgation à faire en association avec le contenu de cette publication.*

Les avis de changement d'adresse et les demandes d'abonnement *Cardiologie – Conférences Scientifiques* doivent être envoyés par la poste à l'adresse B.P. 310, Station H, Montréal (Québec) H3G 2K8 ou par fax au (514) 932-5114 ou par courrier électronique à l'adresse [info@snellmedical.com](mailto:info@snellmedical.com). Veuillez vous référer au bulletin *Cardiologie – Conférences Scientifiques* dans votre correspondance. Les envois non distribuables doivent être envoyés à l'adresse ci-dessus. Poste-publications #40032303

*La version française a été révisée par le D<sup>r</sup> George Honos, Montréal.*

L'élaboration de cette publication a bénéficié d'une subvention à l'éducation de

# Novartis Pharma Canada Inc.

© 2007 Division de Cardiologie, Hôpital St. Michael, Université de Toronto, seule responsable du contenu de cette publication. Éditeur : SNELL Communication Médicale Inc. en collaboration avec la Division de Cardiologie, Hôpital St. Michael, Université de Toronto. <sup>SM</sup> *Cardiologie – Conférences Scientifiques* est une marque déposée de SNELL Communication Médicale Inc. Tous droits réservés. L'administration des traitements décrits ou mentionnés dans *Cardiologie – Conférences Scientifiques* doit toujours être conforme aux renseignements thérapeutiques approuvés au Canada. SNELL Communication Médicale Inc. se consacre à l'avancement de la formation médicale continue de niveau supérieur.