



Dossier de presse athérosclérose

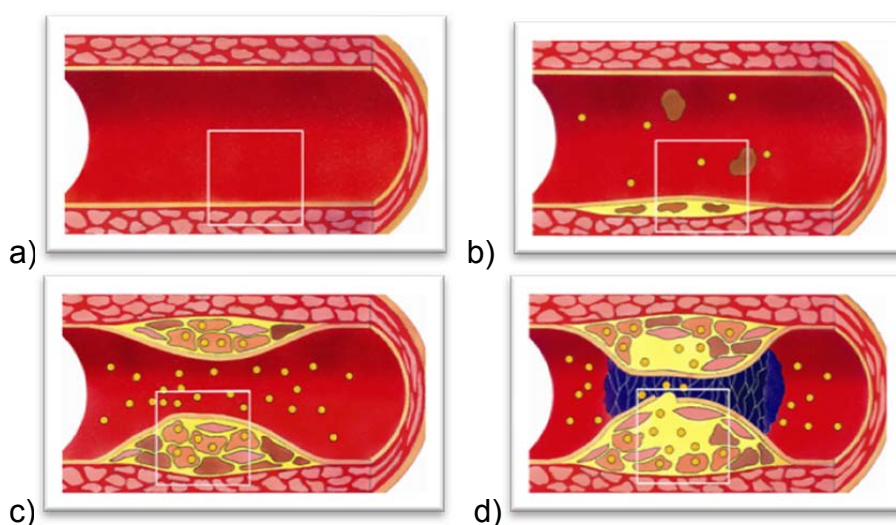
1. L'athérosclérose, une maladie très répandue

Faits & chiffres

- L'athérosclérose (aussi appelée artériosclérose) est une affection progressive des vaisseaux sanguins, susceptible d'entraîner des maladies cardio-vasculaires graves, parfois mortelles.
- On parle d'athérosclérose lorsque les artères présentent des modifications pathologiques dues à des dépôts de graisses, des durcissements, des calcifications et des processus inflammatoires. Des dépôts (plaques d'athérome) se forment sur les parois des vaisseaux sanguins, de sorte que ceux-ci rétrécissent, voire peuvent s'obstruer complètement.
- L'athérosclérose est la pathologie qui sous-tend les maladies cardio-vasculaires graves suivantes: angine de poitrine (précurseur de l'infarctus du myocarde), infarctus du myocarde, attaque cérébrale (accident vasculaire cérébral, AVC), démence vasculaire, maladie artérielle occlusive périphérique (MAOP, ou maladie du lèche-vitrines).
- En Suisse, les maladies cardio-vasculaires sont la cause de décès la plus fréquente (encore avant le cancer) des deux sexes (33,8% ou 20 962 décès au total), 35,6% chez les femmes et 31,7% chez les hommes

(source: Office fédéral de la statistique 2014). Le plus souvent, une athérosclérose est à la base de la maladie.

- On estime qu'environ 30 000 infarctus du myocarde se produisent chaque année en Suisse, 16 000 attaques cérébrales et 10 000 arrêts cardio-circulatoires («mort subite cardiaque»).
- L'athérosclérose est l'une des maladies les plus répandues dans la population et l'une des causes de décès les plus fréquentes.
- Les facteurs qui favorisent l'athérosclérose sont les suivants: hypertension artérielle, hypercholestérolémie, hyperglycémie, tabagisme, excès de poids, manque d'activité physique, stress et prédisposition génétique.
- Notre organisme contient environ 100 000 kilomètres de vaisseaux sanguins au total.
- Évolution de l'athérosclérose:



- a) Artère normale, paroi interne intacte
- b) Début de l'athérosclérose, premières stries graisseuses
- c) Rétrécissement de l'artère (sténose) par une plaque d'athérome
- d) Dislocation de la plaque avec caillot de sang (thrombus)

Le thrombus peut être entraîné par la circulation et aller obstruer un vaisseau sanguin dans une autre partie du corps. On parle alors d'embolie/embolie. C'est toute la perfidie de l'athérosclérose.

2. Recherche: comprendre les processus complexes de formation de l'athérosclérose

Des processus inflammatoires complexes, d'évolution chronique, contribuent à l'apparition de l'athérosclérose. Ils endommagent la paroi interne des artères et entraînent la formation de dépôts appelés plaques d'athérome. De nombreux projets de recherche s'efforcent d'élucider ces processus, en particulier au niveau moléculaire, c'est-à-dire de comprendre comment on en arrive à un dysfonctionnement du métabolisme, comment notre système immunitaire se trouve activé et comment les dépôts apparaissent. Dans ce contexte, les scientifiques s'intéressent aussi à la possibilité de détecter précocement l'athérosclérose à l'aide de biomarqueurs pour l'empêcher de progresser. Un autre but de la recherche est de rendre le diagnostic plus précis de manière à identifier les dépôts dangereux et, par le biais d'interventions thérapeutiques, de les stabiliser, voire de les faire reculer.

La Fondation Suisse de Cardiologie encourage:

2013

- 44 projets de recherche sur les maladies cardio-vasculaires et l'attaque cérébrale (2,604 millions de francs au total)
- Dont 14 projets sur l'athérosclérose (857 700 francs au total)

2014

- 36 projets de recherche sur les maladies cardio-vasculaires et l'attaque cérébrale (près de 2,5 millions de francs au total)
- Dont 10 projets sur l'athérosclérose (728 138 francs au total)

Une liste complète des projets encouragés de 2011 à aujourd'hui est disponible sur notre site Internet: <http://www.swissheart.ch/index.php?id=1070&L=1>

3. Prix de la recherche 2015: étude des mécanismes moléculaires qui sous-tendent les processus inflammatoires

Le Prix de la recherche 2015 de la Fondation Suisse de Cardiologie va au projet de recherche «Mitochondrial uncoupling as a novel pathway of lipid-induced sterile vascular inflammation and atherosclerosis» (Le découplage respiratoire mitochondrial représente une nouvelle voie pour l'induction de l'inflammation vasculaire induite par les acides gras) du docteur Stefan Freigang, privat-docent, Université de Berne.

Le découplage respiratoire mitochondrial représente une nouvelle voie pour l'induction de l'inflammation vasculaire induite par les acides gras

(auteur : Stefan Freigang)

Les maladies cardiovasculaires demeurent la principale cause de décès dans le monde. Il est largement reconnu que l'inflammation chronique contribue de manière essentielle à l'athérogenèse. Bien que divers régimes alimentaires et traitements pharmacologiques soient actuellement utilisés pour contrer les principaux facteurs de risque de la maladie, il n'existe actuellement aucun traitement efficace disponible pour directement cibler le processus inflammatoire sous-jacent. Des études récentes ont démontré que les cristaux de cholestérol sont des signaux de danger métaboliques qui induisent une importante inflammation vasculaire, probablement en activant l'inflammasome pour la sécrétion d'interleukine (IL)-1 β . Sur la base de ces résultats, des essais cliniques initiaux testent déjà l'efficacité d'une neutralisation d'IL-1 β chez les patients atteints d'athérosclérose. Or nous avons récemment démontré que l'athérogenèse est plutôt induite par l'IL-1 α et avons trouvé que certains acides gras sont de forts promoteurs de l'inflammation vasculaire dépendant d'IL-1 α mais indépendante de l'inflammasome. Nous avons trouvé que les acides gras stimulent de manière

sélective les macrophages à produire de l'IL-1 α , mais pas d'IL-1 β , via un découplage de la respiration mitochondriale. De plus, nous avons démontré que ce découplage mitochondrial induit par les acides gras abolit complètement l'activation de l'inflammasome et la sécrétion d'IL-1 β dans les macrophages-cellules spumeuses. De la sorte, la réponse induite par les cristaux de cholestérol est déviée vers une production sélective d'IL-1 α aux dépens d'IL-1 β . Pris dans leur ensemble, ces résultats ont démontré que le découplage mitochondrial induit par les acides gras représente une nouvelle voie pour l'induction de l'inflammation vasculaire induite par l'IL-1 α et indépendant de l'inflammasome, en réponse à une surcharge lipidique. Dans le projet présenté dans cette demande de bourse, nous cherchons à déterminer les conséquences physiologiques du découplage respiratoire sur l'inflammation vasculaire et l'athérogenèse, in vivo. Nous voulons aussi définir les mécanismes moléculaires qui associent le découplage mitochondrial induit par les acides gras à la sécrétion d'IL-1 α et à l'inhibition de l'inflammasome. L'approche que nous allons suivre combine des études in vivo – employant des souris génétiquement modifiées et des modèles d'athérosclérose préétablis – avec des études mécanistiques effectuées in vitro, afin d'étudier au niveau moléculaire la voie du découplage mitochondrial qui est induite par les acides gras. En outre, nous allons caractériser les réponses pro-inflammatoires aux acides gras des macrophages, in vitro et in vivo. Nous allons aussi étudier comment ces macrophages sont régulés par le découplage mitochondrial, la dyslipidémie et le métabolisme cellulaire. Compte tenu de l'évolution démographique de notre société et de la recrudescence épidémique des maladies du métabolisme chez les jeunes adultes, on estime que l'importance des maladies cardiovasculaires va considérablement augmenter au cours des prochaines décennies. De ce fait, une meilleure compréhension des mécanismes immunologiques régissant processus inflammatoire associé aux maladies cardiovasculaires sera essentielle, afin de faciliter le développement de stratégies de traitement nouvelles et efficaces.