



ROYAUME DU MAROC
Université Mohammed V -Rabat Faculté de
Médecine et de Pharmacie



Année:2022

MS06/2022

Mémoire de fin d'études

*Pour L'obtention du Diplôme
National de Spécialité en CARDIOLOGIE*

Intitulé

*La maladie coronaire athéromateuse
rapidement progressive*

Elaboré par :

Dr Nour El Houda SNOUSSI

Sous la direction de Professeur :

Jamila ZARZUR

Année 2022

REMERCIEMENTS

Que tous mes maîtres trouvent ici le témoignage de ma grande estime, de ma haute considération, de mon profond respect, ainsi que ma grande reconnaissance pour leur enseignement et leur dévouement. Un remerciement particulier à mon professeure et encadrant de ce mémoire, Professeure Jamila ZARZUR.

LISTE DES ABREVIATIONS :

25 (OH) vit D : 25 hydroxy vitamine D
AIP : Atherogenic Index Of Plasma
ATL : Angioplastie TransLuminale
CAC : calcification des artères coronaires
CAM: molécules d'adhésion cellulaire
CDte : coronaire droite
CML : cellules musculaires lisses
CRP : protéine C réactive.
Cx : circonflexe
HDL : high density lipoprotein
IVA : interventriculaire antérieure
IVP : interventriculaire postérieure
IVUS : intravascular ultrasound
LDL : low density lipoprotein
Lp(a) : lipoprotéine a
MACE : major adverse cardiovascular events
MMP : métallo protéase matricielle
ND : Non Disponible
NF : Non Fait
NIRS : near infraRed spectroscopy
OCT : tomographie en cohérence optique
PAC : pontage aorto-coronaire.
SCA : syndrome coronaire aigu
sICAM-1 : Soluble intercellular adhesion molecule -1

TC : tronc commun

TG : triglycérides

TyG : indice triglycérides glucose

VD : ventricule droit

VG : Variabilité glycémique

VG : ventricule gauche

VPA : volume de la plaque d'athérome.

LISTE DES FIGURES :

figure 1 :vue antérieure des artères coronaires.....	26
Figure 2: vue postéro-inférieure des artères coronaires	27
Figure 3: montrant les différentes présentations de prédominance coronaire [4].	28
Figure 4: montrant les territoires vasculaires des différentes artères coronaires. .	30
Figure 5: le mécanisme d'initiation de l'athérosclérose [10].....	32
Figure 6: les différents mécanismes impliqués dans la progression de la plaque d'athérome : De la naissance jusqu'à la mort cellulaire [10].....	34
Figure 7: les complications de l'athérome [10]	35

SOMMAIRE

I. INTRODUCTION :	8
II. MATERIEL ET METHODE :	9
III. RESULTATS :	10
IV. DISCUSSION :	23
A. Rappel anatomique, et physiopathologique :	23
1. Anatomie de la vascularisation artérielle coronaire:	23
2. Physiopathologie de l'athérosclérose :	30
B. Les différents profils évolutifs de la maladie coronaire athéromateuse :	
37	
1. L'athérosclérose spontanée, et l'athérosclérose accélérée :	37
2.L'athérosclérose rapidement progressive :	38
C. Les complications de l'athérosclérose – Notion de vulnérabilité des plaques d'athérome:	40
D. L'athérosclérose rapidement progressive : un processus pan-vasculaire :	41
E. Les facteurs impliqués dans la progression rapide de l'athérosclérose :	
43	
1. Les marqueurs inflammatoires :.....	43
a) L'activation des cellules endothéliales (CRP et ICAM-1).....	43
b) Rôle des Macrophages : MMPs et Néoptérine :.....	45
c) Rôle de la lipoprotéine a : Lp(a).....	45
d) Rôle du fibrinogène chez le diabétique type 1 :	47
e) Rôle de l'endothéline :.....	48

f) Rôle de l'Ostéopontine :.....	49
2. Le taux de la 25 (OH) Vit D chez les femmes ménopausées :.....	49
3. L'index athérogène plasmatique (atherogenic index of plasma) AIP:	51
4. La complexité des lésions angiographiques et le risque de progression rapide :.....	53
5. Le rôle des indicateurs glycémiques dans la progression rapide de la maladie coronaire athéromateuse :.....	55
a) La variabilité glycémique dans le SCA :.....	55
b) L'indice triglycéride-glucose (TyG) :	56
c) Le diabète :	57
6. Rôle du spasme coronaire dans la progression rapide :.....	59
7. La progression de l'athérosclérose coronaire due au chromosome 9p21 :.	61
8. Rôle des calcifications de la paroi artérielle (spotty calcification):.....	61
F. Comment déterminer les sujets à risque de progression rapide ? Et comment les prendre en charge ?	63
V. Conclusion :	65

I. INTRODUCTION :

L'athérosclérose est une maladie chronique connue par l'augmentation de sa prévalence de façon régulière avec le vieillissement de la population. Ce dernier qui est provoqué par le changement de mode de vie économique et l'urbanisation qui ont favorisé le développement de nouvelles habitudes de vie, essentiellement alimentaires riches en matière grasse saturée avec une diminution de l'activité physique.

Classiquement, deux types d'athérosclérose ont été décrits :[1]

L'athérosclérose spontanée qui est liée à des lésions endothéliales chroniques et l'athérosclérose accélérée qui se voient chez les patients ayant eu une intervention sur le plan cardiaque (angioplastie transluminale (ATL), un pontage aorto-coronaire (PAC), ou suite à une transplantation cardiaque).

En outre, dans la littérature on trouve une nouvelle entité dénommée la progression rapide de l'athérosclérose, décrite chez une minorité de patients qui ne présentent pas de facteurs traditionnels impliqués dans l'athérosclérose accélérée ; et qui contrairement aux entités précédemment décrites ne nécessite que quelques mois à 2-3 ans pour évoluer. [2]

Cependant, il n'y a pas de définition universelle pour la progression rapide de l'athérosclérose, ce qui a poussé la plupart des études décrivant ce phénomène à le cadrer dans l'une des définitions suivantes :

- La survenue d'une réduction supérieure ou égale à 10% du diamètre de la lumière d'au moins une sténose préexistante supérieure ou égale à 50%.
- La survenue d'une réduction supérieure ou égale à 30% du diamètre de

la lumière d'une lésion préexistante faisant moins de 50%.

- La progression rapide en quelques mois d'une lésion jusqu'à son occlusion totale.[2]

II. MATERIEL ET METHODE :

Il s'agit d'une série de cas à but descriptif non comparatif, mettant la lumière sur l'athérosclérose coronaire rapidement progressive, avec une revue de la littérature.

L'ensemble de nos cas sont colligés au sein du service de la cardiologie B (Hôpital de la Maternité Souissi - CHU de Rabat).

L'objectif de notre travail est de mettre le point sur cette entité très peu fréquente et décrite, mais dont le pronostic et le coût socio-économique sont extrêmement lourds.

III. RESULTATS :

			PATIENT1	PATIENT2	PATIENT3	PATIENT4	PATIENT5
		Sexe	masculin	Masculin	masculin	Féminin	masculin
	FACTEURS DE RISQUE CARDIOVASCULAIRE ^S	Tabac	non	Oui	oui	non	Oui
		Diabète	oui	Oui	non	oui	non
		HTA	oui	Non	non	oui	non
		Dyslipidémie	oui	Non	non	non	non
		Obésité	oui	Non	non	non	non
		HC	non	Non	non	non	non
Ménopause					non		
1er événement ischémique	Age		60 ans	61 ans	46 ans	35 ans	58 ans
	Douleur thoracique	Typique	×	×	× (thrombolysé à H4 du DPD)	× (aigue)	× (aigue) Thrombolysé
		Atypique					
	ECG	STEMI	ASA	Inférieur	Inférieur	ASA	Inférieur
		NSTEMI					
	Biologie	Hb	ND	14	12.9	ND	ND
		CRP	ND	19	20	ND	ND
		GB	ND	6110	8530	ND	ND
		Troponine	positive	Positive	Positive	ND	ND
		GAJ	ND	1,98	0.99	ND	ND
		LDL	ND	NF	ND	ND	ND
		HDL	ND	NF	ND	ND	ND
	TG	ND	2.41	ND	ND	ND	

		VIT D	ND	NF	NF	ND	ND	
	ETT		ND	Akinésie de l'inférieur et l'IL, FE : 55%	Akinésie de l'inférieur, et de l'IL, segment basal de l'IS et l'AL, FE : 41%	*Akinésie de l'antérieur et de la paroi septale	ND	
	Coro	Lésions	NF	Faites à titre externe : lésions serrées de l'IVA prox, IVA distale haute, et CD II/III	TC : long, sténose serrée à sa partie distale IVA : subocclusion ostiale Cx : thrombus ostial CDte : plaque de 40% au niveau du trépied	Occlusion de l'IVA moyenne	Faites mais pas de documents	
		complexité						non
		spasme						Test NF
	ATL		NF	ATL par stents actifs de trois lésions retrouvées	ATL du TC distal et IVA ostiale	Traitement médical	NF	
	TRT	Aspirine	×	×	×	×	×	
		Clopidogrel	×	×	×	×	×	
		Statine/Dose	Atorvastatine / 40 mg	Atorvastatine/20 mg	Simvastatine / 40 mg	Simvastatine 20 mg	×	
		Bêta-bloquant	×	×	×	×	×	
		IEC/ARA 2	×	×	×	×	×	
	Décision thérapeutique		-	-	Coro de contrôle : disparition de l'image thrombotique au niveau de l'ostium de la Cx	Traitement médical	Traitement médical (pas d'ATL à défaut de moyens)	
em ent ...	Intervalle (en rapport avec le		3 mois	14 mois	12 mois	3 ans	03 mois	

	dernier événement)						
Douleur thoracique	Typique	×(aigue)	×(aigue)	Angor classe II de la SCC	×	×	×(aigue)
	Atypique						
ECG	STEMI						antérieur et séquelles d'ischémie en inférieur
	NSTEMI	Inféro-latéral	Latéral	Aspect QS en inférieur	Aspect QS en ASA : Idem ancien aspect		
Biologie	Hb	15	11.7	12	12		ND
	CRP	54	2.2	0.3	11		ND
	GB	12000	5080	4100	55000		ND
	Troponine	+	+	Négative	+		ND
	GAJ	1,26	1.26	0.72	2.4		ND
	LDL	0,69	0.53	ND	ND		ND
	HDL	0,35	0.34	ND	ND		ND
	TG	1,28	0.76	ND	ND		ND
	VIT D	NF	NF	NF	NF		ND
ETT	Troubles de la cinétique segmentaire avec FEVG conservée	Akinésie IS, Hypokinésie IL et inférieur FEVG à 55%	*Akinésie de l'apex et des segments adjacents, seg basaux de l'inférieur et IS, segments moyens de la paroi latérale *Hypokinésie des segments moyen et basal de la paroi antérieure *FEVG: 40%	*Hpokinésie antérolatérale			ND

	Coro	Lésions	*IVA: lésion longue IVA II englobant l'origine des deux branches diagonales 70%, occlusion de l'IVA distale *Cx : lésions étagées de la Cx prox avec deux sténoses serrées. *CDte : occlusion de la CD II	*IVA : lésion serrée ostiale, SIS de l'IVA prox, occlusion de l'IVA II (flux TIMI 0), lésion de bifurcation significative de la 1 ^{ère} diagonale. CDte : SIS au niveau du genou inférieur, la RV est suboccluse à son départ.	*TCG : stent perméable *IVA : stent perméable Sténose serrée de la principale diagonale *CDte : sténose serrée subocclusive du trépied prenant les ostia de la RVP et de l'IVP	*occlusion longue de l'IVA moyenne reprise par le réseau homo et controlatéral *occlusion de la Cx moyenne sans reprise *lésion serrée de la partie moyenne de l'IVP avec un petit lit d'aval	*lésions bitronculaires serrées au niveau de l'IVA moyenne à distale et de la CD II
		complexité	Oui	Oui	oui	Oui	Pas d'information
		spasme	Test NF	Test NF	Test NF	Test NF	
	ATL	lésion coupable	IVA/Cx	NF	NF	IVA/Cx	IVA moyenne et distale
		lésions non coupables					
	TRT	Aspirine	×	×	×	×	×
		Clopidogrel	×	×	×	×	×
		Statine/Dose	Atorvastatine/40 mg	Atorvastatine/40 mg	Atorvastatine/40 mg	Atorvastatine/20 mg	×
		Bêta-bloquant	×	×	×	×	×
		IEC/ARA 2	×	×	×	×	×
	décision			ATL de la CDte programmée (mais perdue de vue)		?? (pas de document pour la décision de la lésion de la CDte)	

3 ^{ème} événement ischémique	Intervalle (avec le dernier événement)		14 mois		6 mois		1 semaine	
	Douleur thoracique	Typique	×					×(aigue)
		Atypique			×(aigue)			
	ECG	STEMI						
		NSTEMI	Inféro-latéral		× (pas de modifications électriques)			× (Haut risque)
	Biologie	Hb	14.8		14.5			ND
		CRP	13		0.7			ND
		GB	5180		4650			ND
		Troponine	+		+			ND
		GAJ	1.81		0.9			ND
		LDL	0.62		0.62			ND
		HDL	0.3		0.27			ND
		TG	3.24		1			ND
	ETT	VIT D	NF		NF			ND
		Conservée	×		*Akinésie du segment basal de l'inférieur + IL, *Hypokinésie de l'apex et segments adjacents, et des segments moyens et apicaux de l'inférieur et IL, *FE : 37%			ND
	Alterée							
	Coro	Lésions	*IVA : lésion intermédiaire de l'IVA proximale, stent perméable de l'IVA II, sténose serrée de l'IVA distale		ND			*Thrombose sub totale du stent de l'IVA moyenne *Lésion serrée longue de la CDte II

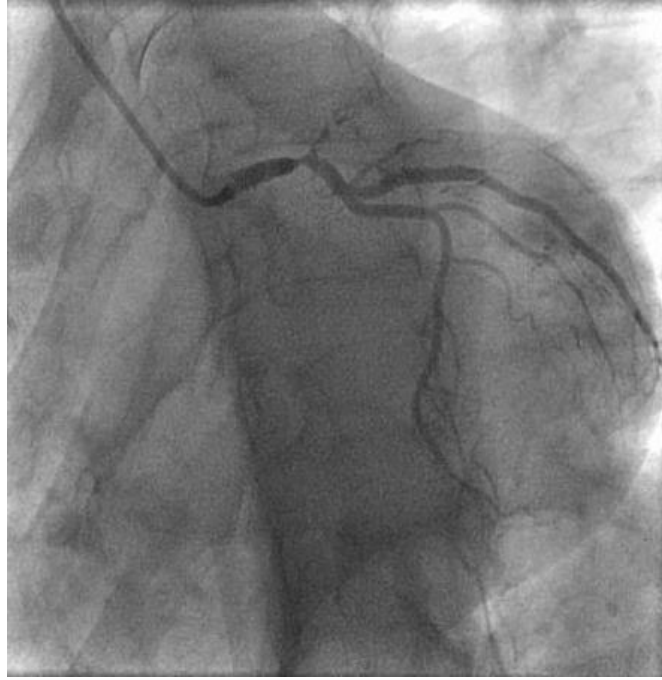
			* Cx : sténose serrée de la partie prox, stent perméable *CDte : sténose serrée de la CD I, occlusion de la CD II.					
		complxité						
		spasme	Test NF					
		spotty calcif						
		ATL		NF		ATL du trépied de la CDte		NF
		TRT	Aspirine	×		×		×
			Clopidogrel	×		×		×
			Statine/Dose	Atorvastatine/40 mg		Atorvastatine/40 mg		×
			Bêta-bloquant	×		×		×
			IEC/ARA 2	×		×		×
	Décision		Test d'ischémie : présence d'ischémie sur le territoire de l'IVA et sur le territoire de la CDte → le patient a bénéficié d'un PAC avec bonne évolution				Traitement médical	
4ème événement	Intervalle (en rapport avec le dernier événement)						8 ans	
	Douleur thoracique	Typique					× angor classe II de la SCC avec	

							aggravation en classe III de la SCC sur puis de repos avec des signes d'insuffisance cardiaque gauche
		Atypique					
ECG		STEMI					Latéral
		NSTEMI					
Biologie		Hb					15.8
		CRP					130
		GB					10680
		Troponine					+
		GAJ					1
		LDL					-
		HDL					-
		TG					-
		VIT D					-
ETT							Akinésie apex et segments adjacents+ parois inférieure er Hypokinésie de l'AS FE=35%
Coro	Lésions						*Occlusion intra stent de l'IVA moyenne reprise par le réseau homolatéral *sténose de 70% de la première diagonale *occlusion thrombotique de la partie proximale de

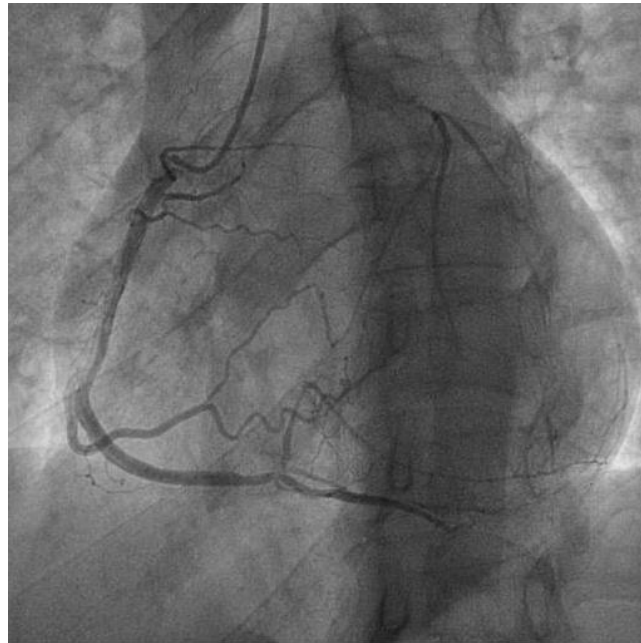
							la 1ère principale branche marginale *occlusion large d'allure chronique de la CDte proximale reprise en distalité	
		complexité					Oui	
		spasme					Test NF	
	ATL	lésion coupable					ATL de la partie proximale de la principale marginale	
		lésions non coupables						
	TRT	Aspirine					×	
		Clopidogrel					×	
		Statine/Dose					×	
		Bêta-bloquant					×	
		IEC/ARA 2					×	
5 ^{ème} événement ischémique	Intervalle (en rapport avec le dernier événement)						21 mois	
	Douleur thoracique	Typique						
		Atypique					×	(associée à des signes d'insuffisance cardiaque globale)
	ECG	STEMI						
		NSTEMI						Pas de modification
	Biologie	Hb						14
		CRP						51

		GB					9800
		Troponine					-
		GAJ					1.1
		LDL					0.93
		HDL					0.31
		TG					0.99
		VIT D					-
	ETT						*CMD en dysfonction biventriculaire sévère *Akinésie des parois antérieure, inférieure, septale FE 30% *IM ischémique non significative *IT fonctionnelle moyenne
	Coro	Lésions					NF
		complexité					
		spasme					
		spotty calcif					
	ATL	lésion coupable					NF

		lésions non coupables					
	TRT	Aspirine					×
		Clopidogrel					×
		Statine/Dose					×
		Bêta-bloquant					×
		IEC/ARA 2					×
	Décision						Patient sortant avec demande de viabilité revenant négative



Incidence caudale montrant une sténose très serrée du tronc commun distal prenant l'origine de l'IVA.



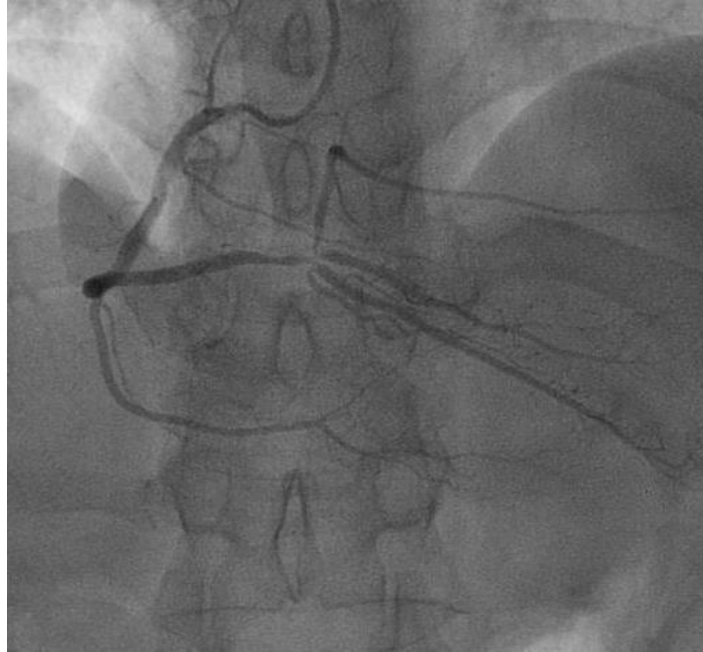
Incidence OAG 30° montrant une sténose intermédiaire de la CDte prenant l'origine de la RVP et de l'IVP. Reprise droite de l'IVA presque totale.



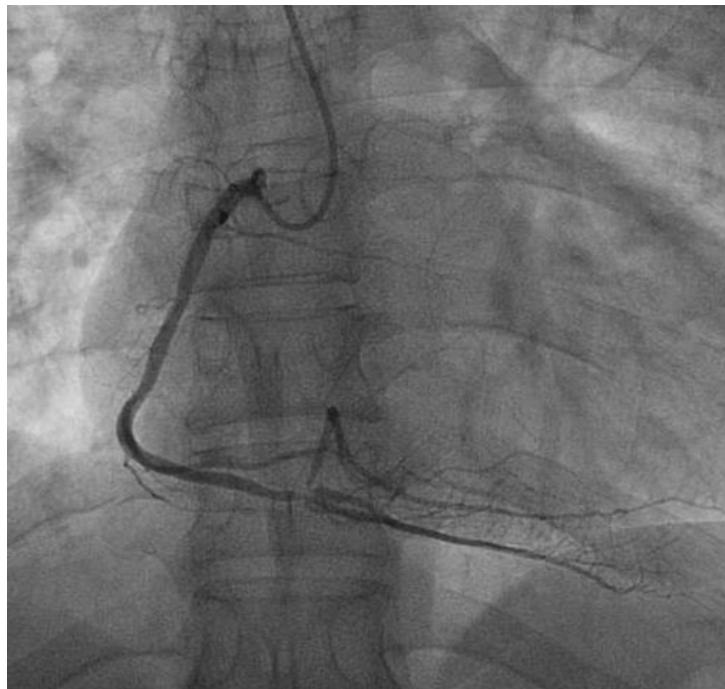
Contrôle ATL:
Incidence crâniale (en haut) et OAD 30°(en bas) montrant le succès de l'ATL du TC distal et
de l'IVA ostiale

Après 8 mois :

Incidence OAG 30° montrant une sténose très serrée du trépied prenant les ostia de la RVP et de l'IVP.



Incidence crâniale 30° montrant le même constat.



IV. DISCUSSION :

A. Rappel anatomique, et physiopathologique :

1. Anatomie de la vascularisation artérielle coronaire: [3]

La vascularisation artérielle cardiaque est assurée par le réseau coronaire gauche et droit.

Chaque réseau prend comme origine un orifice appelé ostium situé au niveau de la base de l'aorte (sinus aortique), au-dessus du plan des sigmoïdes aortiques.

On note que l'ostium coronaire gauche est généralement unique et plus haut situé par rapport à l'ostium droit qui peut avoir un caractère multiple.

Leurs troncs initiaux cheminent dans les sillons coronaires, formant ainsi une couronne vasculaire autour de la base du cœur.

Origine, trajet et terminaisons des artères coronaires:

*Artère coronaire gauche :

Elle prend naissance du sinus antéro-gauche de l'aorte ascendante.

Sa partie initiale est faite par le tronc commun qui chemine derrière l'artère pulmonaire sur son flanc postérieur sur lequel il se moule. Sa longueur détermine l'angle de division de ses deux branches terminales. Cet angle est d'autant plus aigu que le tronc est court.

Son calibre est aux alentours de 5 mm en moyenne.

Branches terminales :

La terminaison du tronc aura lieu entre l'artère pulmonaire et l'auricule gauche, donnant ainsi naissance à ses deux branches terminales :

1* L'artère circonflexe :

Classiquement comparable à l'artère coronaire droite. Elle prend son chemin au niveau du sillon coronaire, pour se terminer à son niveau à une distance variable de la croix des sillons, tout en donnant au long de son trajet ses collatérales ascendantes ou postérieures et descendantes ou antérieures, cependant elle peut parfois donner l'artère interventriculaire inférieure.

Ce développement est fonction de celui de l'artère coronaire droite et de ses branches terminales.

Parmi les collatérales ascendantes on trouve :

- L'artère atriale gauche supérieure principale qui est la plus importante, pouvant assurer la vascularisation du nœud sino-atriale.
- L'artère atriale du bord gauche est pratiquement constante.
- L'artère atriale gauche postérieure est plus rarement rencontrée.

Pour les collatérales descendantes ou ventriculaires qui sont destinée à la vascularisation de la face latérale du VG, elles sont au nombre de une à deux appelées artères marginales ou latérales et constituent la terminaison de l'artère circonflexe.

2*L'artère interventriculaire antérieure (IVA) :

Elle chemine dans le sillon IVA, contourne l'apex et se termine dans le sillon IVP à une distance variable en fonction du développement de l'artère IVP.

Elle est enfouie dans la graisse dans le tiers proximal de son trajet puis devient plus superficiel par la suite.

Elle fournit :

- Des artères ventriculaires droites courtes et fines,
- Des artères septales antérieures dont les premières sont les plus importantes, et elles naissent de son tiers proximal. La deuxième souvent la plus volumineuse et la plus longue chemine dans la bandelette ansiforme pour se terminer dans le muscle papillaire antérieur et fournit la vascularisation du faisceau atrioventriculaire et de sa branche droite,
- Des artères diagonales destinées à la vascularisation de la face antérieure du ventricule gauche (VG).

* L'artère coronaire droite :

Prend naissance du sinus antéro-droit de l'aorte ascendante. Elle est caractérisée par sa forme en entonnoir dans sa partie initiale, vu la diminution progressive de son calibre jusqu'à ce qu'elle atteigne 5 mm de calibre.

Elle est faite de trois segments dans son ensemble :

- Le premier qui est court, dirigé en avant et en haut, et fait relier l'artère de son origine jusqu'au sillon coronaire droit antérieur,
- Le deuxième prend un trajet vertical légèrement sinueux contournant le bord droit du cœur,
- Le troisième suit le sillon coronaire droit inférieur et l'amène au voisinage de la croix des sillons

On note la séparation de chaque segment de l'autre par un coude appelé également genou (supérieur et inférieur)

Les branches collatérales sont présentées par deux types :

- Les branches ascendantes ou dites atriales :
 - Artère atriale supérieure droite qui donne la vascularisation du nœud sino-atrial,
 - Artère atriale droite postérieure,
 - Artère atriale du bord droit.
- Les branches descendantes ou ventriculaires droites :
 - Artères ventriculaires antérieures droites,
 - Artère marginale ou artère du bord droit,
 - Artères interventriculaires droites inférieures au nombre de deux ou trois.

Puis l'artère coronaire droite se termine par :

Le tronc rétro-ventriculaire gauche inférieur, et l'artère interventriculaire inférieure.

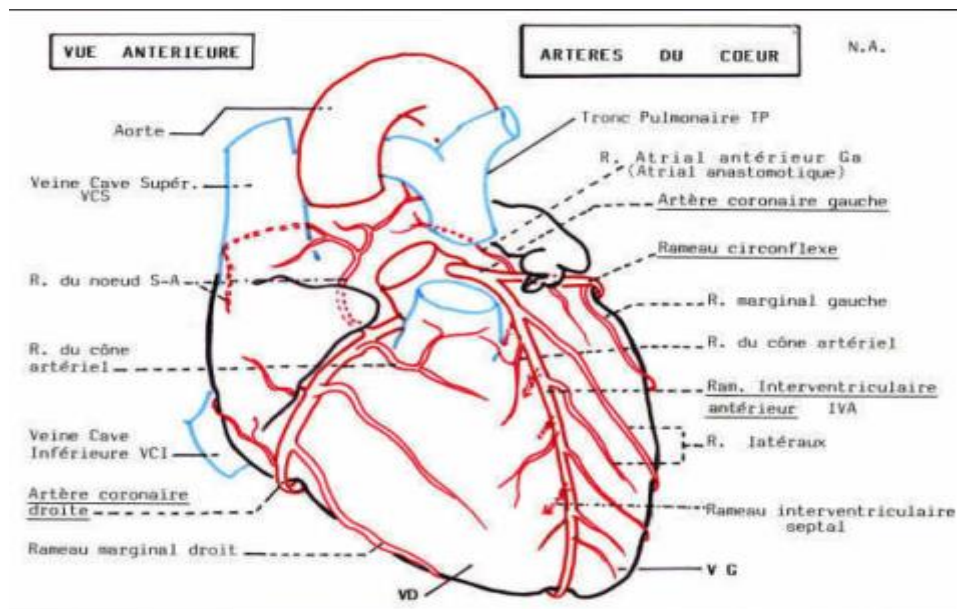


figure1 vue antérieure des artères coronaires

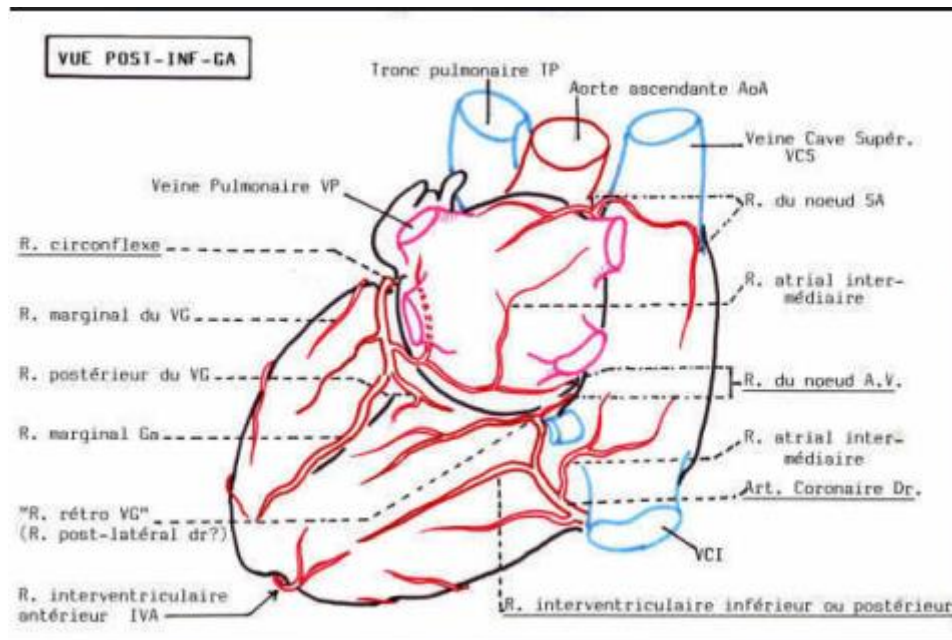


Figure 2: vue postéro-inférieure des artères coronaires

Systématisation de la vascularisation artérielle du cœur :

Pratiquement aucun territoire cardiaque ne reçoit une vascularisation artérielle homogène de type défini.

Les branches qui assurent la vascularisation des cavités droites sont en règle générale de petit calibre, et superficielles.

Les branches destinées au ventricule gauche (VG), sont de calibre plus important, et donnent des collatérales qui s'enfoncent dans le myocarde, où elles se ramifient jusqu'à l'endocarde réalisant ainsi une arborisation fine et surtout riche.

Selon la dominance du développement du système coronaire gauche et droit, on peut observer trois possibilités :

Réseau coronaire équilibré : dans ce cas la vascularisation de la face inférieure du VG est assurée par la coronaire droite, tandis que la face latérale du VG est assurée par l'artère circonflexe issue du réseau gauche.

Réseau coronaire gauche dominant : la circonflexe vascularise une partie de la face inférieure du VG, voire sa totalité, et dans ce cas elle peut également donner naissance à l'IVP.

Réseau coronaire droit dominant : l'artère rétroventriculaire postérieure, branche de la division de l'artère coronaire droite, vascularise une partie de la face latérale du cœur, voire sa totalité.

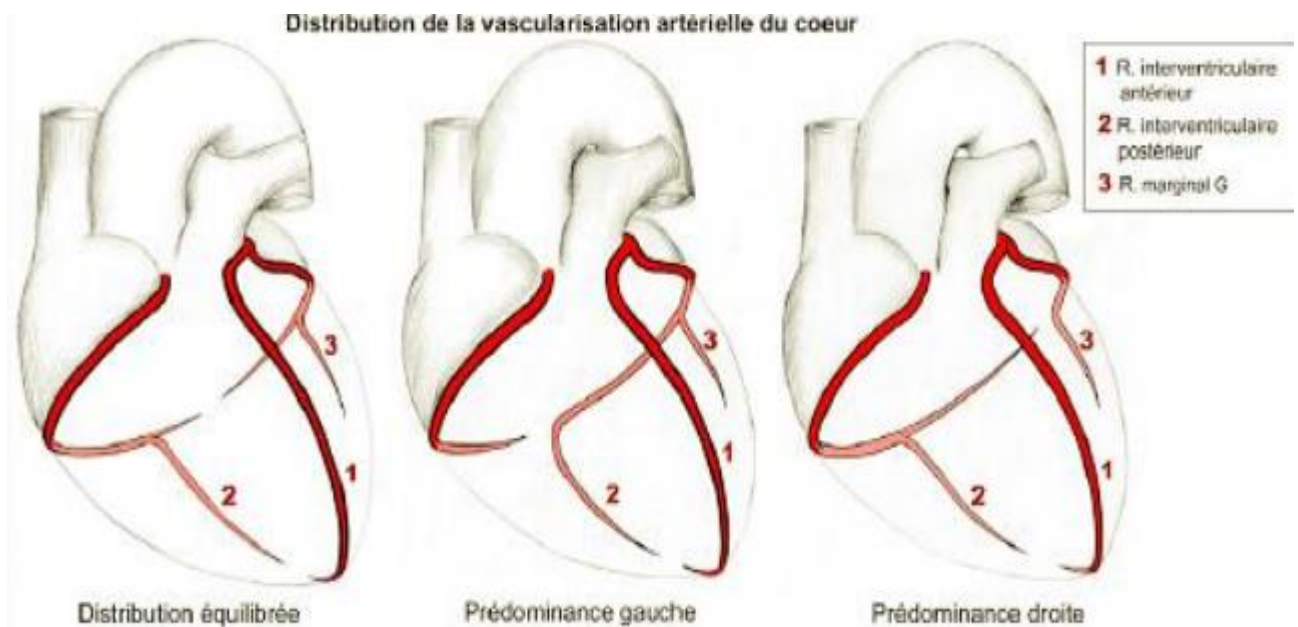


Figure 3: montrant les différentes présentations de prédominance coronaire [4]

En outre, selon le mode de distribution artérielle le plus répandu, on peut déterminer une limite moyenne entre deux territoires vasculaires (droit et gauche) :

Au niveau de l'étage atrial : cette limite se trouve à gauche du septum inter-atrial, et donc l'artère CDte assure la vascularisation artérielle de l'oreillette droite, du septum inter-atrial et d'une partie de l'oreillette gauche.

Au niveau de l'étage ventriculaire : la limite est désignée par une ligne qui part du milieu de l'infundibulum pulmonaire, puis descend de façon parallèle à un centimètre à droite du sillon interventriculaire antérieur, puis elle contourne le bord droit du cœur pour rejoindre la partie moyenne du sillon coronaire gauche inférieur.

Au niveau septal : la vascularisation du segment apical de la paroi septale est toujours sous la dépendance du réseau gauche (assurée par l'IVA). Concernant les segments basal et moyen on trouve que leur vascularisation est double, leur moitié antérieure est vascularisée par les artères septales antérieures issues du réseau gauche, tandis que leur moitié postérieure est irriguée par les artères septales postérieures issues du réseau droit pour le segment basal. La moitié postérieure du segment moyen de la paroi septale peut être vascularisé soit par les artères septales antérieures ou postérieures.

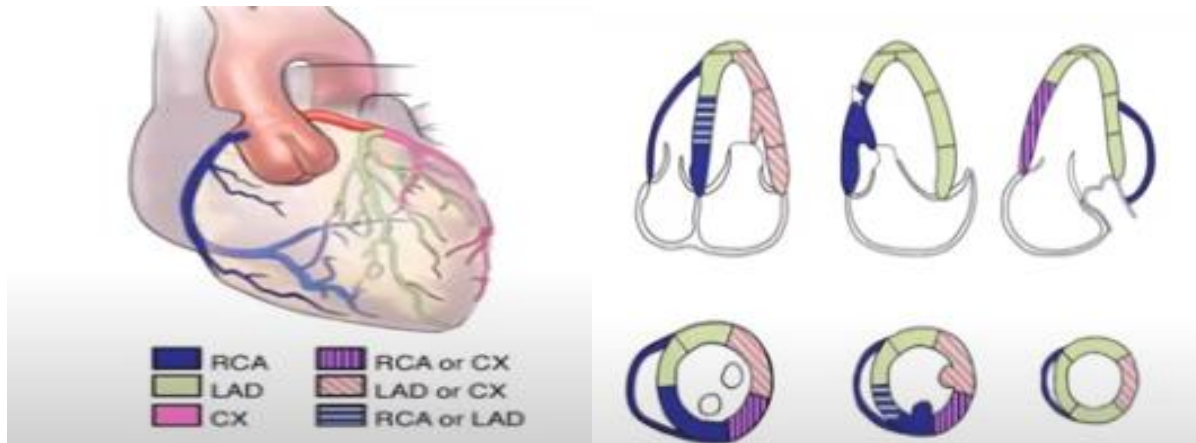


Figure 4: montrant les territoires vasculaires des différentes artères coronaires.

2. Physiopathologie de l'athérosclérose :

Le terme athérosclérose a une origine grecque signifiant « bouillie », reflétant la présence de la matière lipidique trouvée au cœur de la plaque athéroscléreuse (athérome).

Lésion type 1 (lésion endothéliale non dénudante) :

On peut considérer que la pathogenèse de l'athérosclérose passe de trois phases : l'initiation, la progression et les complications.

Les particules de LDL possèdent une forme sphéroïdale. Elles sont faites de lipides riches en cholestérol, enveloppés d'un revêtement phospholipidique avec l'apolipoprotéine B dont le rôle est le transport du cholestérol dans le sang.

La probabilité de l'apparition de lésions d'athérosclérose est très faible voire nulle en l'absence de concentrations de LDL supérieures aux besoins physiologiques (10 à 20 mg/dL). [5]

Des études comparatives de population et des enquêtes d'intervention pharmacologique suggèrent que des concentrations de LDL entre 20 et 30

mg/dL suffisent pour une bonne santé. [5, 6]

L'exposition cumulée d'une artère au LDL au fil des années reste un déterminant principal de l'initiation et de la progression de la maladie.[7]

La façon selon laquelle les patients atteints d'hypercholestérolémie familiale atteignent ce seuil de charge cumulée de LDL à un âge précoce et développent les maladies cardio-vasculaires athéromateuses de façon précoce soutient le lien de causalité du LDL dans l'athérosclérose. [8]

D'autre part, les personnes atteintes de mutations de perte de fonction de la proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9 (PCSK9) ont de faibles concentrations de LDL tout au long de la vie en raison du catabolisme réduit des récepteurs LDL. [9]

La phase 1 : Initiation de l'athérosclérose.: [10]

Au stade précoce de l'initiation des lésions, les particules de LDL s'accumulent dans l'intima, où elles sont protégées des antioxydants plasmatiques, elles peuvent subir des modifications oxydatives et autres qui peuvent les rendre pro-inflammatoires et immunogènes.

Les monocytes classiques qui présentent une palette de fonctions pro-inflammatoires pénètrent alors dans l'intima, en se liant aux molécules d'adhésion exprimées par les cellules endothéliales activées. De même les cytokines peuvent favoriser la migration des monocytes liés dans la paroi artérielle.

Une fois dans l'intima, les monocytes peuvent mûrir en macrophages et atteindre des caractéristiques associées à la population monocyte/macrophage réparatrice ou moins pro-inflammatoire.

Ces cellules expriment des récepteurs piègeurs qui leur permettent de se lier aux particules de lipoprotéines et de devenir des cellules spumeuses.

Les lymphocytes T, bien que numériquement moins abondants que les monocytes, pénètrent également dans l'intima et régulent les fonctions des cellules immunitaires innées ainsi que des cellules endothéliales et musculaires lisses.

Les cellules musculaires lisses de la tunique médiane peuvent migrer dans l'intima en réponse aux médiateurs élaborés par les leucocytes qui s'y accumulent.

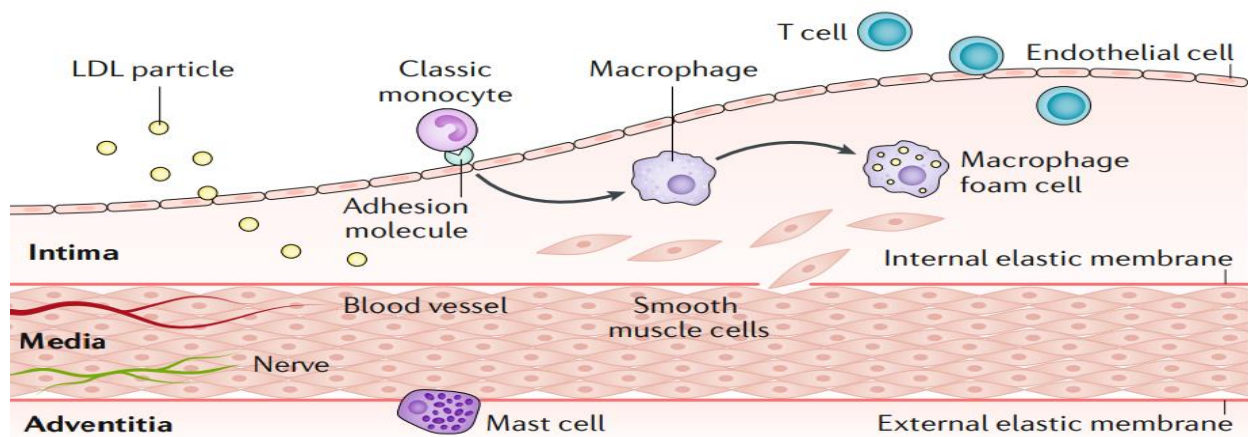


Figure 5: le mécanisme d'initiation de l'athérosclérose [10]

La phase 2 : progression de la plaque

Au cours de l'évolution de la plaque d'athérosclérose, les cellules musculaires lisses (CML) résidentes et recrutées produisent des molécules de la matrice extracellulaire (telles que le collagène et l'élastine interstitiels, ainsi que des protéoglycanes et des glycosaminoglycanes) qui contribuent à l'épaississement de la couche intimale.

Cependant, les médiateurs des cellules T tels que l'IFN γ peuvent altérer la capacité des CML à synthétiser le collagène interstitiel et ainsi freiner la capacité de ces cellules à réparer et à maintenir la coiffe fibreuse qui recouvre le noyau nécrotique.

De plus, les macrophages activés vont faire une production accrue d'enzymes de la famille des métalloprotéinases matricielles qui dégradent le collagène interstitiel, dont le rôle est de donner de la force à la coiffe fibreuse. L'amincissement et l'affaiblissement structurel de la coiffe fibreuse augmentent la sensibilité de la plaque à la rupture. Les CML et les macrophages de la lésion en évolution peuvent se diviser. Les CML et les phagocytes mononucléaires peuvent également s'échanger par un processus de métaplasie.

Au fur et à mesure que la lésion progresse, les CML et les macrophages peuvent subir une mort cellulaire notamment par apoptose. Les débris des cellules mortes s'accumulent, formant un noyau nécrotique et riche en lipides de l'athérome.

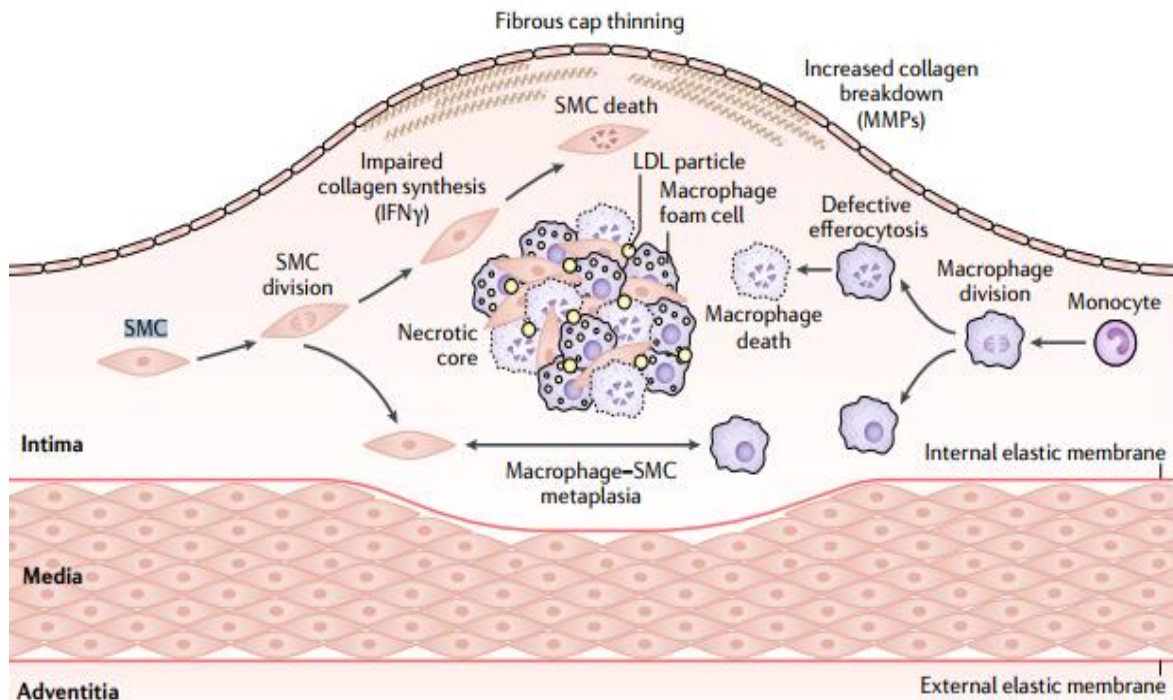


Figure 6: les différents mécanismes impliqués dans la progression de la plaque d'athérome : De la naissance jusqu'à la mort cellulaire [10].

Phase 3 : les complications de la plaque d'athérome

La lésion structurelle au niveau de la coiffe fibreuse de la plaque d'athérosclérose permet aux composants de la coagulation sanguine d'accéder au cœur de la plaque.

De nombreux thrombi muraux peuvent ne pas obstruer totalement le vaisseau ou peuvent subir une lyse en raison de défenses fibrinolytiques endogènes. Le thrombus résorbant, source de facteur de croissance (TGFβ) et de facteur de croissance dérivé des plaquettes élaboré par les plaquettes activées, peut stimuler la migration des cellules musculaires lisses et la production de matrice extracellulaire. Ces processus conduisent à une augmentation du volume

de la lésion et à un éventuel empiètement sur la lumière artérielle.

Les plaques qui n'ont pas de noyau lipidique bien défini et qui ont une matrice extracellulaire abondante peuvent provoquer des thrombi coronaires en raison d'un processus connu sous le nom d'érosion superficielle. Les caillots associés à l'érosion superficielle ont des caractéristiques de thrombus « blancs » riches en plaquettes ; en revanche, les thrombi « rouges » sont riches en fibrine et en érythrocytes piégés et s'associent à la rupture de la plaque.

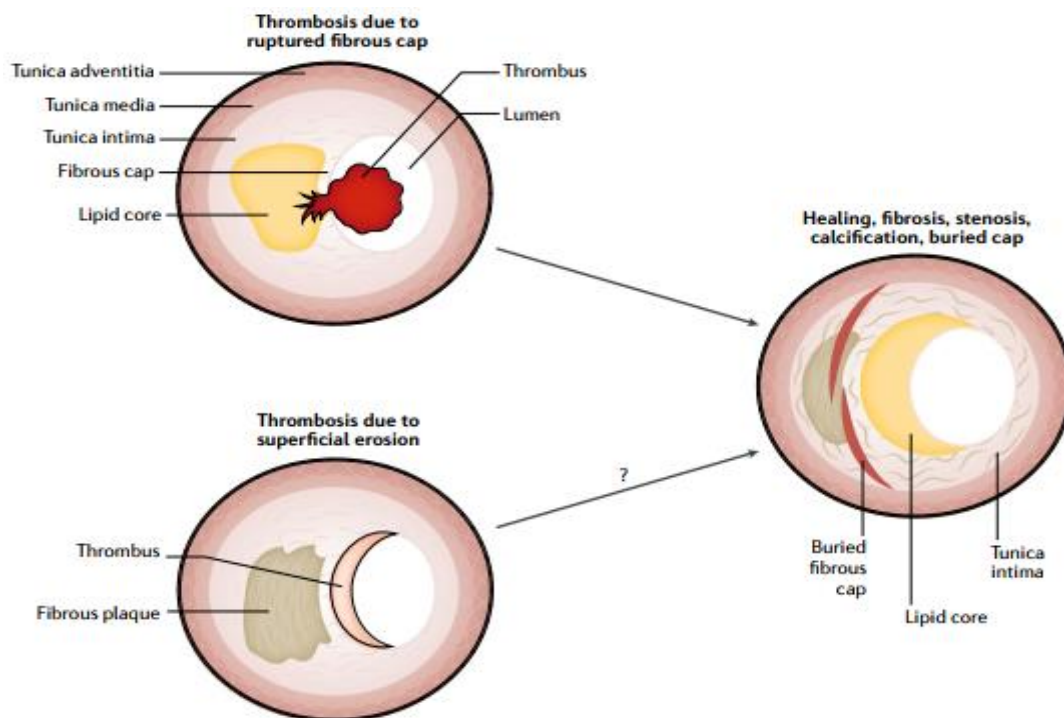


Figure 7: les complications de l'athérome [10]

Lésions endothéliales type 2 et 3 (lésions endothéliales dénudantes) :[1]

Contrairement à la lésion endothéliale de type 1, les lésions de type 2 et 3 sont en rapport avec des lésions endothéliales dénudantes.

Une fois l'endothélium dénudé, une agrégation plaquettaire immédiate et la formation de thrombi se produisent sur le sous-endothélium. Et vu que l'endothélium intact est un puissant inhibiteur de la croissance des cellules musculaires lisses, la dénudation endothéliale conduit à la prolifération précoce des cellules musculaires lisses et à la fibrose par le biais des divers facteurs libérés par les plaquettes, les leucocytes et les cellules musculaires lisses. L'accumulation de lipides survient tardivement dans ce cas.

La lésion endothéliale de type 2 (dénudation de l'endothélium avec la couche intima qui est endommagée, mais sans atteinte de la lame élastique interne et de la média) survient chez les patients en *post-transplantation*. La survenue de ce type de lésion peut être en rapport avec plusieurs étiologies : les lésions préimplantatoires, la dénervation, les infections virales, l'hyperlipidémie et les lésions immunitaires.

La lésion endothéliale de type 3 (dénudation avec atteinte à la fois de l'intima et de la média), se voit essentiellement en cas de *PAC par des greffons veineux* qui pourront être le siège de lésions mécaniques qui surviennent lors du prélèvement et de la manipulation peropératoire. Ce même greffon peut être aussi le siège de lésions de type 2 qui peuvent apparaître précocement en post-opératoire suite à l'exposition à des pressions élevées et en cas de présence de facteurs de risque cardiovasculaires comme l'hypercholestérolémie. Cela conduit à la formation de thrombus et à l'occlusion aiguë (ainsi, les occlusions précoces de greffe veineuse sont d'origine thrombotique). De plus, l'artérialisation du greffon veineux entraîne une diminution de la production de prostacycline ce qui augmente la thrombogénicité des greffons veineux.

Les lésions de types 2 et 3 peuvent aussi se voir simultanément en cas d'*ATL*

suite au gonflement du ballon, ce qui entraîne une agrégation plaquettaire immédiate et la formation de thrombus. Le dépôt plaquettaire est nettement réduit en 4 jours, coïncidant avec la repousse partielle de l'endothélium. Par la suite, un processus de prolifération des cellules musculaires lisses de l'intima et de réorganisation du thrombus mural est évident en 10 à 14 jours. (Cette complication est de moins en moins vue avec l'avènement des stents pharmaco-actifs)

B. Les différents profils évolutifs de la maladie coronaire athéromateuse :

1. L'athérosclérose spontanée, et l'athérosclérose accélérée :

Deux profils évolutifs de la maladie coronaire athéromateuse ont été classiquement décrits : l'athérosclérose spontanée et l'athérosclérose accélérée, dont la lésion endothéliale est l'événement déclencheur critique dans la pathogenèse. [1]

L'athérosclérose spontanée :

Dans l'athérosclérose spontanée, il existe des lésions chroniques de l'endothélium artériel dues à la turbulence du flux sanguin, ce qui entraîne des altérations fonctionnelles *non dénudantes* des cellules endothéliales (lésion de type 1).

Cela conduit à une accumulation de lipides, qui est la caractéristique prédominante initiale dans ce type. L'adhésion des monocytes et des plaquettes se produit simultanément ou ultérieurement.

Parallèlement à l'endothélium altéré, ces cellules libèrent divers facteurs de croissance, entraînant la migration et la prolifération des cellules musculaires

lisses. Cela forme finalement une plaque d'athérosclérose typique [1].

C'est un phénomène naturel, et qui nécessite plusieurs années pour développer les lésions, avant de passer au stade de complications.

L'athérosclérose accélérée :

L'athérosclérose accélérée a été décrite initialement en 1980 chez des patients ayant eu une transplantation cardiaque, un pontage coronarien ou une ATL [1, 11]. Deux types de lésions coronaires ont été décrits chez les patients transplantés :

- Le premier : apparaît après la première année postopératoire et dont le mécanisme est celui de l'athérosclérose spontanée,
- Tandis que le second type survient au cours de la première année postopératoire, et il est caractérisé par un rétrécissement concentrique diffus de la lumière vasculaire ; suite à des lésions endothéliales dénudantes (type 2 et 3), situées principalement au niveau de la partie distale des vaisseaux :et dont le mécanisme celui de l'athérosclérose accélérée [11].

2. L'athérosclérose rapidement progressive :

En dehors des deux types évolutifs susmentionnés de l'athérosclérose, une nouvelle entité a été décrite récemment dans la littérature sous le nom d'athérosclérose rapidement progressive.

Elle concerne un groupe de patients qui ne présentent pas de critères d'inclusion dans le groupe d'athérosclérose accélérée, et qui peuvent ne pas avoir de facteurs de risque cardiovasculaires classiques, et chez qui il a été démontré que la maladie coronaire athéromateuse progresse de manière significative sur des

périodes courtes allant de quelques mois à quelques années (en général de 2 à 3 ans). [2]

Il n'y a pas de définition universelle de la progression rapide de l'athérosclérose. Cependant la plupart des études décrivant ce phénomène ont utilisé l'une des définitions suivantes : [12, 13, 14]

- La survenue d'une réduction supérieure ou égale à 10% du diamètre de la lumière d'au moins une sténose préexistante supérieure ou égale à 50%.
- La survenue d'une réduction supérieure ou égale à 30% du diamètre de la lumière d'une lésion préexistante faisant moins de 50%.
- La progression rapide en quelques mois d'une lésion jusqu'à son occlusion totale.

Ce phénomène est en rapport avec la survenue et/ou le développement rapides de lésions coronaires en l'absence de lésions vasculaires exposant le tissu sous endothélial aux éléments figurés du sang. Le mécanisme physiopathologique n'est toujours pas complètement élucidé. [15, 16]

Cependant, plusieurs phénomènes ont été incriminés dans ce processus rapidement évolutif, notamment l'inflammation, le vasospasme, la thrombophilie, la vulnérabilité des plaques, la complexité des lésions, et les anomalies génétiques. [17, 18]

C. Les complications de l'athérosclérose –Notion de vulnérabilité des plaques d'athérome:

La rupture de la plaque athéromateuse ou la survenue d'érosion endothéliale avec la formation de thrombus occlusif responsable de syndrome coronarien aigu est la principale complication redoutable de l'athérosclérose coronaire [19, 23].

Il est généralement admis que la vulnérabilité de la plaque est le principal mécanisme responsable de ce phénomène à l'échelle locale. Cependant, l'instabilité de la plaque peut être en elle-même due à un processus pan-vasculaire pouvant être responsable de la déstabilisation des autres plaques athéromateuses (non coupables au moment du SCA) [20].

Plusieurs études ont démontré la possibilité d'avoir des plaques vulnérables aussi bien au niveau des lésions non coupables qu'au niveau des lésions coupable en cas de SCA [21].

Les patients atteints de SCA ayant fait l'objet d'une ATL présentent un taux similaire de récurrences d'événements cardiaques au terme de 3 ans, et ce, que ce soit au niveau des lésions coupables ou des lésions non coupables (12,9 % contre 11,6 %) [22].

Par conséquent, la détection de ces plaques vulnérables non encore significatives peut jouer un rôle important dans la prévention du SCA et de ses complications.

D. L'athérosclérose rapidement progressive : un processus pan-vasculaire :

Les sujets ayant eu un évènement coronaire aigu présentent un risque élevé de récurrences ischémiques par une ou plusieurs lésions anatomiquement indépendantes de l'évènement initial. [24]

Selon l'étude de Kotani et al., 83.3% des cas de récurrences ischémiques qui étaient en rapport avec des lésions initialement non coupables, ont été vu chez les patients ayant présenté auparavant un SCA avec un sus décalage du segment ST. [25]

De même Rioufol et al., ont rapporté des ruptures ultérieures de plaques non coupables chez 79 % des patients atteints de SCA. [21]

Les patients qui bénéficient d'une ATL, et qui gardent une charge athéromateuse présentent un risque de récurrences ischémiques au niveau des lésions non coupables avec une incidence de 7.7% à 1 an, 14% à 2 ans, et à 16% à 3 ans, à cause de la progression rapide des lésions. [26]

Malgré les faibles taux de LDL cholestérol, de nombreux patients continuent à progresser rapidement la maladie athéromateuse [27]. Cependant, on note qu'un faible taux de Triglycérides (TG) < 150 mg/dL, est associé à un risque plus faible d'événements récurrents, ce qui montre l'intérêt de considérer la baisse du taux des TG dans le suivi des malades coronariens [28]. En cas de SCA, le faible taux de HDL cholestérol est également pourvoyeur de la progression des lésions non coupables [20, 24, 28].

L'hyperinsulinémie est responsable de la perturbation des taux sériques de lipides, avec un volume important des lésions intermédiaires non coupables chez

les patients non diabétiques avec un SCA, ce qui suggère la forte vulnérabilité des plaques chez ce groupe [29].

Selon l'étude de Kotani et al, le thrombus est fréquemment retrouvé dans l'artère coupable du SCA, que dans les lésions non coupables. En revanche, on trouve que 5% des artères non coupables présentent également un thrombus [20, 25]. Ceci explique que la plaque rompue et cicatrisée, garde toujours un potentiel de progression. Et donc les épisodes infracliniques de rupture, d'activation locale de la thrombine et de la cicatrisation (avec incorporation du thrombus dans la paroi vasculaire) constituent une voie de progression épisodique rapide superposée au processus systémique de développement de l'athérosclérose spontanée qui est plus lent. [30]

Des études angiographiques ont montré que la progression rapide des lésions est plus marquée si elles présentent des caractéristiques angiographiques complexes. [31]

Ces données doivent inciter à reconsidérer le risque de progression chez les patients atteints de maladie coronaire athéromateuse. [23]

A la lumière de ces données de la littérature, notre étude soutient donc le concept selon lequel on décrit le SCA comme étant un événement qu'on peut inclure dans un processus pan-vasculaire associé à une forte prévalence de lésions vulnérables, qui peut toucher plusieurs lésions en même temps - autres que la lésion coupable-, conduisant ainsi à des évènements ischémiques récurrents en quelques mois à quelques années (l'athérosclérose rapidement progressive). Ceci dit, que la déstabilisation de la plaque d'athérome n'est pas un simple accident vasculaire limité localement, mais plutôt un processus physiopathologique généralisé qui risque de déstabiliser et faire progresser

d'autres lésions potentiellement vulnérables de l'arbre coronaire.

E. Les facteurs impliqués dans la progression rapide de l'athérosclérose :

Plusieurs marqueurs anatomiques, physiologiques, ainsi que des marqueurs inflammatoires et génétiques ont été impliqués dans l'explication du processus de la progression rapide de la maladie athéromateuse.

1. Les marqueurs inflammatoires :

Les études de séries montrent que la progression rapide de l'athérosclérose est fortement associée aux mécanismes inflammatoires et à l'activation endothéliale.

a) L'activation des cellules endothéliales (CRP et ICAM-1)


La CRP, et les molécules d'adhésion cellulaire (CAM) ne sont pas seulement des marqueurs d'inflammation et de risque cardiovasculaire, mais jouent également un rôle pathogène dans la vulnérabilité de la plaque d'athérome et la progression rapide des lésions coronaires. [32]

En ce qui concerne le lien entre de la CRP et la coronaropathie, l'étude GENERATION (Global Evaluation of New Events and Restenosis After Stent Implantation) a montré une association significative entre les niveaux élevés de la CRP et la progression rapide des lésions non traitées au cours de la première année de suivi du post SCA. [38]

L'augmentation de la CRP après un traitement endovasculaire par ATL peut être attribuée à des stimuli inflammatoires dus à la rupture de la plaque et aux lésions mécaniques des artères coronaires pendant l'inflation du ballon et le

déploiement du stent. La perturbation de la plaque vulnérable engendre également de micro thrombi qui migrent en embolies à distance et créent des zones de nécrose myocardique, chose qu'on considère comme étant la principale source de stimuli inflammatoires chez ces patients. La CRP est produite de manière endogène dans la paroi vasculaire ou dans les plaques d'athérome lésées au cours de l'ATL. L'ampleur de la réponse inflammatoire à la phase aiguë est déterminée par la réactivité individuelle. Par conséquent, les patients présentant une réponse inflammatoire générale accrue auront une élévation plus importante de la CRP en cas d'ATL, et ils sont donc plus susceptibles d'avoir une progression rapide de l'athérosclérose. [2]

Les sICAM-1 appartiennent aux MAC qui sont préférentiellement exprimées dans les lésions athéromateuses et leur expression est régulée par la CRP[34, 36]. Leur élévation est pourvoyeuse d'évènements cardiaques ischémiques [39]. Comme le témoigne l'étude (ARIC : Atherosclerosis Risk in Communities) qui a montré que les sujets ayant des valeurs de sICAM-1 les plus élevées présentent un risque 5 fois plus élevé de développer des lésions d'athérosclérose coronaire et carotidienne par rapport à ceux avec des valeurs basses [40]. De même, d'autres études ont rapporté que des niveaux élevés de sICAM-1 étaient associés au développement de symptômes par maladies artérielles périphériques, suggérant ainsi une association entre la dysfonction endothéliale et l'athérosclérose accélérée dans tous les vaisseaux et non pas seulement au niveau des coronaires[37].

 Tous ces résultats, soutiennent l'idée que l'activation des cellules endothéliales due à l'inflammation, et qui est exprimée par des niveaux élevés de CRP et de sICAM-1, est susceptible de jouer un rôle

important dans la vulnérabilité de la plaque d'athérome et dans la progression rapide des lésions.

b) Rôle des Macrophages : MMPs et Néoptérine :

Les plaques d'athérome qui présentent une progression rapide ont des caractéristiques anatomopathologiques bien définies et sont généralement qualifiées de vulnérables ou instables, termes qui indiquent leur propension à une perturbation aiguë et à une thrombogénicité élevée.

Les plaques vulnérables sont le site d'une activité inflammatoire intense dans laquelle les macrophages et les lymphocytes activés jouent un rôle dans la rupture de la coiffe fibreuse par le biais de la production des MMP (une famille de 20 endoprotéinases qui sont impliquées dans la dégradation du collagène qui constitue la matrice extracellulaire). [35, 39]

Il a déjà été rapporté que la néoptérine, qui est une molécule sécrétée par les macrophages activés lors de la stimulation par l'interféron gamma [2], était élevée dans le sérum des patients atteints de syndromes coronariens aigus par rapport aux patients atteints de formes stables de coronaropathies. [39]

Ce qui suggère que l'activation des monocytes/macrophages joue un rôle important dans la pathogénie des lésions vulnérables, ainsi que dans la progression rapide des lésions.

c) Rôle de la lipoprotéine a : Lp(a)

La Lp(a) est une lipoprotéine plasmatique composée d'apolipoprotéine B-100 et partage un degré élevé d'homologie structurale avec le plasminogène. Elle atténue l'activation du plasminogène par la streptokinase et l'activateur tissulaire du plasminogène et il existe une compétition entre la Lp(a) et le plasminogène

pour les sites de liaison sur les cellules endothéliales, les plaquettes, le fibrinogène et la fibrine. Ainsi, elle exerce une action anti fibrinolytique. Il a été démontré que la Lp(a) stimule également la prolifération des cellules musculaires lisses. [41]

Terres et al. ont étudié 79 patients présentant au moins une lésion coronaire \geq à 50 %. La coronarographie a été réalisée à 66 (\pm 25) jours en moyenne. Ils ont conclu que des taux sériques élevés de Lp(a) étaient associés à une progression rapide de la maladie [41].

Dans une étude faite par Xing Shui et al., sur 814 cas ayant bénéficié d'au moins deux Coro scanners faits avec un intervalle de 6 mois, les résultats ont démontré qu'une Lp(a) sérique de base élevée était positivement associée à la progression angiographique de la maladie coronarienne, en particulier chez les patients ayant un IMC relativement faible, indépendamment des facteurs de risque cardiovasculaires traditionnels. [42]

De nombreuses autres études ont décrit la corrélation entre la Lp(a) et la progression de l'athérosclérose coronarienne à l'aide de méthodes d'imagerie invasives. Nous citons à titre d'exemple : l'étude réalisée par Matsushika et al. chez 76 patients atteints de syndrome coronaire aigu ayant subi une échographie intravasculaire (IVUS) au départ et à 10 mois de suivi après une intervention coronarienne percutanée, les résultats ont montré que les patients présentant des taux sériques de Lp(a) $>$ 20 mg/dl ont entraîné une légère progression de la plaque malgré le traitement par les statines.[43]

Une méta-analyse avec neuf études de cohorte incluant 1834 patients a été menée pour évaluer l'association entre les taux de la Lp(a) et la survenue de resténose après un stenting coronaire réussi. Les résultats ont indiqué que des

taux élevés de Lp(a) de base étaient positivement associés à un risque accru de resténose intra-stent après une ATL réussie. [44]

En parallèle, Maya et al. ont étudié un groupe des patients coronariens avec des taux élevés de LP(a) (> 50 mg/dl) subissant une aphérèse spécifique de la Lp(a) pendant 18 mois et ont remarqué une régression de l'athérosclérose coronaire dans le cadre d'un traitement médical optimal. [45]

Toutes ces données suggèrent que les taux de Lp(a) pourraient être un prédicteur alternatif de la progression de la plaque et un biomarqueur thérapeutique de l'athérosclérose coronaire.

d) Rôle du fibrinogène chez le diabétique type 1 :

L'hyperfibrinogénémie entraîne une augmentation de l'activité de la coagulation, et elle est associée à une augmentation de la viscosité sanguine [47] ; Le fibrinogène est également un cofacteur de l'activation de la plaque d'athérome et peut contribuer directement à sa formation, où il est converti en fibrine et en produits de dégradation [48]. De plus, l'hyperfibrinogénémie peut être un indicateur vasculaire inflammatoire et de dysfonctionnement endothélial [49]. Des taux de fibrinogène élevés prédisent également le développement de l'athérosclérose chez les jeunes adultes non diabétiques [50].

Les taux élevés de fibrinogène ont été associés à la maladie coronarienne chez les hommes atteints de diabète de type 1 selon l'étude de Soedamah-Muthu et al. [46]

De même la principale conclusion de l'étude de T. C. Rodrigues et al, faite sur une population comprenant 546 participants atteints de diabète de type 1 et 640 témoins non diabétiques ; qui étaient tous asymptomatiques et

sans antécédent de pontage aorto-coronaire, de SCA, ou d'ATL ; et qui ont bénéficié d'une scintigraphie coronaire au calcium, où le degré de calcification des artères coronaires (CAC) a été mesurée deux fois au départ et deux fois lors d'un suivi à $2,4 \pm 0,4$ ans; ce qui a montré que des taux élevés de fibrinogène prédisent la progression des calcifications des artères coronaires chez les sujets diabétiques de type 1, et non pas chez les témoins. [51]

e) Rôle de l'endothéline :

Les endothélines sont une famille de peptides vasoconstricteurs puissants, qui ont des propriétés favorisant la croissance cellulaire et mitogènes. Les zones riches en macrophages, et les zones avec des signes d'hémorragie antérieure sont significativement associées à la présence d'endothéline-1. La prolifération accélérée des cellules vasculaires peut être un mécanisme contribuant à la progression rapide des lésions coronaires [12]

Zouridakis et al. ont évalué 224 sténoses coronaires chez 92 patients souffrant d'angor stable chronique ; en réalisant 2 explorations coronarographiques à $5,5 (\pm 3)$ mois d'intervalle. Ils ont montré que les taux plasmatiques d'endothéline étaient significativement plus élevés chez les patients avec une progression rapide par rapport à ceux qui n'en avaient pas. Des taux d'endothéline $> 4,26$ pg/mL étaient associés à une multiplication par 6 du risque de progression rapide de la maladie [12]. Les facteurs de risque cardiovasculaires classiques ne se sont pas avérés prédictifs de la progression rapide de l'athérosclérose dans cette étude. [2]

f) Rôle de l'Ostéopontine :

L'ostéopontine exerce son effet régulateur des cellules inflammatoires activées à l'intérieur et à proximité de la plaque, devenant ainsi responsable des changements structurels conduisant à l'instabilité de l'athérome et induisant des phénomènes hémorragique et thrombotiques, ainsi que la libération des métalloprotéinases matricielles (MMP) responsables de la dégradation de la coiffe fibreuse. [13]

Selon Mazzone et al. Qui ont étudié une série de 77 patients atteints de syndrome coronarien aigu et chronique, et qui ont fait l'objet de deux explorations coronarographiques à 6 mois d'intervalle. Les taux initiaux d'ostéopontine étaient associés à une progression athéromateuse rapide. [13]

2. Le taux de la 25(OH) Vit D chez les femmes ménopausées :

Les femmes ménopausées connaissent une progression rapide de la maladie coronaire. Des études récentes ont montré que la carence en vitamine D pourrait être considérée comme un facteur de risque modifiable des maladies cardiovasculaires. [67]

La coronaropathie est présente occasionnellement chez les jeunes femmes, qui présentent un risque moindre d'événements cardiovasculaires en raison de l'effet cardioprotecteur des œstrogènes [52, 53]. Le risque de maladie coronaire athéromateuse augmente considérablement avec l'âge, après la ménopause atteignant la même incidence que chez les hommes. [54]

Selon Huley et al. [55], environ la moitié des femmes de plus de 50 ans, donc statistiquement en début de ménopause (âge moyen à la ménopause 48,8 ans) peuvent être diagnostiquées coronariennes. [56]

À ce jour, de nombreuses études ont établie l'effet cardioprotecteur de la vitamine D ; et l'association entre sa concentration sérique et diverses conditions cardiovasculaires, c'est-à-dire la fonction cardiaque après un SCA, et la progression de la coronaropathie. [58]

Pour cet objectif, Ewelina Anna Dziedzic et al, ont réalisé une étude recrutant de manière prospective 351 femmes en âge post-ménopausique, et qui ont fait l'objet d'une coronarographie. La gravité de l'athérosclérose coronarienne a été évaluée à l'aide du score CASSS (Coronary Artery Surgery Study Score), avec un dosage de la 25(OH) vit D. Et ils ont conclu qu'un taux sérique inférieur de 25(OH) VitD chez les femmes ménopausées est associé à une incidence élevée de découverte de sténoses des artères coronaires. [67]

Comme suggéré par Ng et al., un faible taux de vitamine D et des antécédents de SCA, peuvent augmenter de manière significative le risque d'autres événements cardiovasculaires indésirables majeurs (MACE), y compris de nouveaux évènements ischémiques [66].

En 2015, Verdoia et al. ont étudié des femmes d'âges variés et ont souligné la relation entre le niveau bas de vitamine D, à la fois avec l'augmentation de l'incidence de la coronaropathie et la sévérité des lésions coronarienne [67]. En revanche, Morgan et al. ont analysé des femmes de plus de 40 ans et ont présenté une corrélation inversement significative entre le taux sérique de 25(OH) Vit D et le degré de sténose des vaisseaux coronaires évalué en coronarographie. [65]

Au sein de cette cohorte, le risque de survenue d'une lésion coronaire > 50% est multiplié fois 2 chez les personnes présentant une carence sévère en vitamine D (<10 ng / ml) par rapport à celles ayant une concentration > 20 ng / ml [65].

Le mécanisme physiopathologique est expliqué par le fait que la vitamine D améliore les fonctions des cellules endothéliales en les protégeant contre les produits de la glycosylation [59], en augmentant l'activité de l'oxyde nitrique synthase endothéliale [60]. Des études in vitro ont suggéré que la vitamine D pourrait réguler négativement la voie NF-kB et supprimer activement la transcription des cytokines pro-inflammatoires (IL 6, IL-8, TNF-alfa) [61]. Ainsi, elle pourrait atténuer directement la progression de l'athérogenèse dans les artères coronaires [57]. En plus de son effet anti-inflammatoire, la vitamine D inhibe les processus responsables de la déstabilisation de la plaque d'athérosclérose [62], ainsi qu'elle inhibe la formation de nouveaux vaisseaux en bloquant le facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF) [63]. Le calcitriol exerce également un effet anticoagulant en inhibant l'adhésion plaquettaire [64].

Au terme de cette lecture, on peut établir le lien significatif entre le faible taux sérique de la 25(OH) vit D et la progression rapide de la maladie athéromateuse coronaire chez les femmes ménopausées, ainsi qu'avec la sévérité des lésions retrouvées.

3. L'indexathérogène plasmatique (atherogenic index of plasma)

AIP:

Le profil lipoprotéique athérogène du plasma est un facteur de risque substantiel pour l'athérosclérose.

Dans la pratique clinique récente, le rôle des triglycérides dans la maladie athéromateuse cardiovasculaire (CV) est de plus en plus souligné [70, 71].

La concentration sérique élevée en triglycérides stimule l'activité de la protéine de transfert des esters de cholestérol, qui permettent de modifier les TG

à partir des lipoprotéines de haute et basse densités, en triglycérides riches en lipoprotéines et en esters de cholestérol [76]. L'enrichissement des triglycérides, permet de les rendre un meilleur substrat pour la lipolyse par la lipase hépatique, entraînant le catabolisme et l'élimination du HDL, et la formation du LDL. Plusieurs données récentes ont montré qu'une augmentation du taux de HDL est associée à un risque moindre de développement de maladie athéromateuse coronaire, et que son effet est plus important que celui de la baisse du taux de LDL [75].

L'AIP a été défini comme le logarithme du rapport de la concentration de TG sur le taux des lipoprotéines de haute densité HDL. Par rapport aux valeurs lipidiques individuelles, l'utilisation du rapport triglycérides sur cholestérol HDL a été suggérée comme un paramètre utile pour refléter l'athérogénicité plasmatique, compte tenu des interactions complexes du métabolisme des lipoprotéines. [73, 74]

En plus des taux du cholestérol sérique, l'AIP a été suggéré comme un marqueur de l'athérogénicité du plasma sur la preuve de son association positive avec la taille des particules de lipoprotéines, des taux d'estérification du cholestérol et la lipoprotéïnémie résiduelle [73,74].

Cependant, les données de la littérature en ce qui concerne l'effet de l'AIP sur l'athérosclérose coronaire sont limitées. [76]

Dans ce cadre on cite, une cohorte observationnelle et transversale faite par K.B. Won et al., sur 6928 adultes coréens asymptomatiques, qui ont tous bénéficié d'un Coro-scanner ; qui a révélé que les niveaux élevés d'AIP étaient indépendamment associés à une coronaropathie subclinique avancée; cependant,

ils ont trouvé que les composant de l'AIP avaient une valeur limitée pour prédire l'atteinte coronaire subclinique avancée. [75]

Il est bien connu que la charge d'athérosclérose dans les artères coronaires est fortement liée à une incidence élevée d'événements CV; pour ceci les cliniciens se sont concentrés sur les patients à haut risque CV en utilisant des examens coronariens invasifs [25]. En revanche, et malgré l'importance pronostique de la progression de la maladie athéromateuse vu le risque d'avoir des événements ischémiques, on trouve que les données étudiant sa relation avec l'AIP sont limitées surtout chez les sujets à risque CV faible à intermédiaire. [68, 69]

Pour cet objectif, l'étude faite Ki Bum Wom et al., sur un ensemble de 1 488 adultes (avec une médiane d'âge de $60,9 \pm 9,2$ ans, dont 58,9 % des cas été de sexe masculin) avec la réalisation de deux Coro scanners avec un intervalle de 3,4 ans ; a révélé qu'un niveau élevé d'AIP était associé à un risque accru de progression de la plaque fibreuse plutôt que de la plaque calcifiée, indépendamment des facteurs de risque CV traditionnels.[76]

Ces résultats suggèrent que l'AIP pourrait avoir une valeur additionnelle pour la stratification du risque CV en plus des facteurs de risque traditionnels. Ainsi que de prévoir le risque de progression rapide de la maladie athéromateuse coronaire.

4. La complexité des lésions angiographiques et le risque de progression rapide :

Une lésion coronaire complexe est définie par la présence de bords irréguliers ou en surplomb, et des thrombi intra coronaires. Des études

angiographiques ont indiqué que la morphologie complexe des lésions est associée à un risque accru d'infarctus du myocarde. [79]

Certaines études ont indiqué que la morphologie complexe des lésions est associée à une progression rapide de l'athérosclérose. [79, 35]

Kaski et al. ont étudié 94 patients en attente d'une angioplastie programmée. Ils ont montré des taux significativement élevés de progression rapide de la sténose coronaires dans les lésions complexes (22 % contre 4 %, $p = 0,002$). Dans leur étude, la définition de la progression rapide était la suivante :

- (i) \geq à 20 % de réduction du diamètre minimal de la sténose d'une lésion préexistante \geq 30 %,
- (ii) progression de toute lésion vers une occlusion coronaire totale.
- (iii) Le délai entre deux angiographies était de 8 ± 3 mois [35].

Bien que l'utilisation de l'aspirine était proche de 100% dans cette étude dans les deux groupes, il n'y avait aucune mention de l'utilisation des statines dans les deux groupes.

Une autre étude a montré des taux significativement élevés de progression rapide (définie comme \geq 20 % de réduction de diamètre) dans les lésions complexes par rapport aux lésions lisses (19 % versus 5 %, $p = 0,003$) [80]. L'utilisation d'aspirine était d'environ 72 % et il n'y avait aucune mention concernant l'utilisation de statines.

- ✚ Ces deux études remontent aux années 1990, lorsque les statines n'étaient pas encore largement utilisées.

Cependant, une étude récente a évalué le rôle de la protéine C-réactive (CRP) dans la progression rapide a également montré une différence significative dans les taux de progression rapide entre les lésions complexes et lisses. Dans cette étude, bien que l'utilisation de statines ait été significativement plus faible chez les progresseurs que chez les non progresseurs (56 % contre 77 %, $p = 0,008$), après ajustement, la présence de lésions complexes multiples était un prédicteur indépendant de la progression rapide des lésions non coupables avec l'élévation de la CRP après ATL [78].

On pense que la rugosité de la surface de la plaque provoque une augmentation de la thrombogénicité et du dépôt de plaquettes. Cela conduit alors à une cascade d'événements similaires à ceux de l'athérosclérose accélérée. L'adhérence des plaquettes à une intima perturbée suivie de la libération de métabolites procoagulants et d'une vasoréactivité accrue concomitante peut prédisposer à une occlusion coronarienne thrombotique [80]

5. Le rôle des indicateurs glycémiques dans la progression rapide de la maladie coronaire athéromateuse :

a) La variabilité glycémique dans le SCA :

La variabilité glycémique (VG) reflète les excursions glycémiques quotidiennes, y compris les épisodes d'hyperglycémie et d'hypoglycémie. L'hyperglycémie provoque des anomalies vasculaires induites par le stress oxydatif dans la réponse immunitaire, favorisant ainsi les phénomènes inflammatoires, la dysfonction endothéliale, la microangiopathie et inhibe le développement de la circulation collatérale. On pense également que l'hyperglycémie aiguë abolit le préconditionnement ischémique. [81]

En revanche, l'hypoglycémie induit également l'inflammation, et déclenche une activité plaquettaire anormale ; et favorise la dysfonction endothéliale, la vasoconstriction et les arythmies causées par la libération d'épinéphrine.[82]

En se basant sur ces explications, l'étude faite par Shunsuke et al.(étude prospective sur 88 patients ayant présenté un SCA, avec étude clinique de la variabilité glycémique telle que déterminée par le système de surveillance continue de la glycémie), a démontré que la VG est un facteur prédictif indépendant de la progression rapide de l'athérosclérose coronaire au niveau des lésions non coupables, du fait que la VG était significativement plus élevée chez les progresseurs rapides que chez les progresseurs lents. [83]

b) L'indice triglycéride-glucose (TyG) :

Il est bien connu que le diabète est étroitement associé à la prévalence et à la gravité de la progression de la coronaropathie [84]. Même les patients diabétiques asymptomatiques connaissent une progression de la plaque d'athérome vers une coronaropathie manifeste ou silencieuse [85]. La durée importante du diabète associée à des taux d'HbA1c élevés influencent de manière délétère les caractéristiques des lésions chez les patients diabétiques ayant présenté un SCA [86]. Une progression rapide de la plaque a été spécialement observée chez les patients de sexe masculin et chez les patients souffrant d'angor typique [87].

De nombreuses études ont suggéré le rôle important de la résistance à l'insuline dans le développement de la coronaropathie. Récemment, l'indice triglycéride glucose (TyG) [$\text{triglycérides à jeun (mg/dL)} \times \text{glucose à jeun (mg/dL)}/2$] a été suggéré comme un marqueur de substitution fiable de la résistance à l'insuline. Plusieurs études transversales ont rapporté que l'indice TyG est associé au risque de calcification coronaire. Cependant, les données

longitudinales sur l'association entre l'indice TyG et la progression rapide de la plaque coronaire sont rares. [77]

Selon Park GM et al., l'indice TyG est un marqueur de substitution potentiel pour la détection précoce de l'athérosclérose subclinique en l'absence de facteurs de risque cardiovasculaires [88]. L'étude a montré que l'indice TyG avait une valeur prédictive significative pour la progression chez les individus sans les facteurs de risque CV traditionnellement connus, en particulier dans le sous-groupe féminin.

Selon l'étude de Ki-Bum Won et al, faite sur un total de 1143 sujets (âgés de $60,7 \pm 9,3$ ans, 54,6 % d'hommes) ayant subi une série de Coro scanners (la période médiane inter-scan était de 3,2 ans) avec des données sur l'indice TyG et le statut diabétique ont été analysés à partir du registre PARADIGM (The Progression of Atherosclerotic Plaque Determined by Computed Tomographic Angiography IMaging). L'indice TyG avait une association positive et significative avec un risque accru de progression rapide. [77]

c) Le diabète :

Ces dernières années, l'IVUS a été de plus en plus utilisée pour étudier la progression de l'athérosclérose coronarienne et l'impact des thérapies pharmacologiques sur la paroi artérielle. [89,90]

Étant donné que chacun de ces essais cliniques a inclus des patients diabétiques, une analyse groupée des études permet une évaluation systématique des différences dans le schéma d'athérosclérose chez les patients diabétiques par rapport à celui des patients non diabétiques. Dans l'analyse groupée actuelle de 5 essais cliniques prospectifs, la présence de diabète était associée à une charge

athéromateuse plus importante et à un remodelage compensatoire altéré de la paroi artérielle, ainsi qu'à la progression de l'athérome était plus rapide chez les patients diabétiques, malgré l'utilisation intensive des thérapies médicales établies. [94]

Cela met en évidence la nature agressive de la maladie athéromateuse chez les patients diabétiques.

Un certain nombre d'anomalies physiopathologiques expliquent probablement la progression rapide de la maladie athéromateuse :

La présence de diabète s'accompagne d'une plus grande prévalence de facteurs de risque, notamment l'hypertension; faibles niveaux de cholestérol HDL ; hypertriglycéridémie; les taux élevés de LDL; et l'obésité. Cependant, les facteurs de risque conventionnels ne représentent à eux seuls qu'une partie de la charge de morbidité excessive. L'hyperglycémie et la génération potentielle de produits finaux de glycation avancée semblent également jouer un rôle important [94]. L'influence chronique de l'hyperglycémie est étayée par l'observation d'une corrélation entre les mesures de la charge d'athérome et l'hémoglobine glyquée. La présence de marqueurs systémiques élevés d'inflammation et de stress oxydatif fournit contribuent également à la forme rapide de l'athérosclérose.

Les observations actuelles suggèrent également que les anomalies du remodelage artériel peuvent influencer la progression athéromateuses chez les diabétiques. Les études angiographiques chez les diabétiques révèlent généralement une atteinte diffuse avec une prédilection pour les segments distaux des vaisseaux relativement petits. [94]

Une lumière vasculaire réduite, suggère que le diabète s'accompagne d'un remodelage compensatoire altéré de la paroi artérielle dont le mécanisme physiopathologique n'est pas encore expliqué. Cependant, il est possible que l'importance du dépôt de tissu fibreux [91] et calcifiant [92] dans la paroi artérielle, en plus d'une relaxation dépendante de l'endothélium altérée [94], puisse limiter l'expansion de la paroi vasculaire.

L'altération du remodelage compensatoire semble être prédominante chez les patients diabétiques traités par insuline [94]. La prolifération des muscles lisses et des tissus fibreux en réponse à l'insuline [94] pourrait augmenter la raideur vasculaire et altérer davantage la capacité de la paroi artérielle à se dilater en réponse à l'accumulation de plaque.

La progression accélérée de la maladie coronaire athéromateuse a été observée chez les patients diabétiques malgré la baisse importante du LDL, alors qu'on note un impact favorable sur la progression de la plaque chez les sujets non diabétiques. Cette progression suggère qu'un avantage supplémentaire pourrait être dérivé de l'utilisation de thérapies médicales émergentes, qui modifient des cibles supplémentaires, notamment l'hyperglycémie et les médiateurs inflammatoires notamment avec la pioglitazone, agoniste des récepteurs gamma activés par les proliférateurs de peroxyosomes, ce qui ralentit la progression de l'épaisseur intima-média carotidienne [95]. Un impact bénéfique de cette stratégie sur l'athérosclérose coronaire a été également établi.

6. Rôle du spasme coronaire dans la progression rapide :

Bien que le spasme coronaire ait été impliqué dans la progression de l'athérosclérose au fil des années, il existe peu de rapports démontrant son rôle

critique dans la progression rapide de la plaque et le développement du syndrome coronarien aigu. [98]

Nobuyoshi et al. en 1991 [98] ont suggéré le rôle du spasme dans la progression de la maladie coronaire. Bien qu'il n'y ait pas de critères prédéfinis pour classer la progression dans cette étude en progression rapide, la plupart des cas se sont produits dans les 4 ans du suivi. Une réponse positive au test à l'ergonovine était un prédicteur indépendant de la progression de la maladie dans cette étude.

Une étude faite sur modèle porcin a montré que le spasme coronaire brutal peut induire la survenue d'une hémorragie intramurale. L'hémorragie intramurale peut entraîner une progression des lésions coronaires, ou conduire à une occlusion coronarienne totale persistante. [97]

Plus récemment, des cas de spasmes coronaires provoquant une progression rapide de l'athérosclérose sur une période de quelques mois à 3 ans ont été rapportés. [15, 96]

Les mécanismes par lesquels le spasme peut conduire à une progression rapide de l'athérosclérose sont putatifs. On pense que le spasme peut rendre l'endothélium dysfonctionnant et peut le perturber [98]. De plus, la traînée générée par le spasme peut déchirer mécaniquement les capillaires et cet effet peut être plus fort avec un spasme coronaire d'apparition brutale que progressive. De plus, l'hémorragie intramurale provoquée par des spasmes pourrait être un facteur important responsable de la progression aiguë de la sténose organique [97]. Le spasme coronaire peut même entraîner une rupture de plaque et une thrombose coronaire [97]. Par conséquent, les patients souffrant d'angor vasospastique doivent être traités de manière agressive.

7. La progression de l'athérosclérose coronaire due au chromosome 9p21 :

Les facteurs de risque traditionnels occupent une place importante dans la prédiction du risque d'athérosclérose et l'évaluation du risque de la survenue des événements cardio-vasculaires. Cependant, les facteurs héréditaires jouent également un rôle important dans le développement de cette maladie. [99]

Des approches non biaisées à l'échelle du génome ont conduit à l'identification du locus 9p21.3 comme marqueur de risque de coronaropathie dans les cohortes à prédominance caucasienne [100]. Cette association a été reproduite dans plusieurs études et dans des populations non caucasiennes, et confirmée par deux méta-analyses, ce qui en fait l'un des résultats génomiques les plus robustes concernant la survenue et la progression de l'athérosclérose coronaire jusqu'à présent. [101, 102]

A titre d'exemple l'étude de Riyaz S. Patel et al, le SNP (Single Nucleotide Polymorphism) rs10757278 au locus 9p21 est associé à la gravité, l'étendue et la progression de maladie coronaire athéromateuse. [103]

8. Rôle des calcifications de la paroi artérielle (spotty calcification):

Les spotty calcification ont été récemment introduites comme marqueur de vulnérabilité de la plaque chez les patients présentant un syndrome SCA subissant une imagerie coronarienne invasive ou non invasive.

Les spotty calcification sont définies par la présence de lésions de 1 à 4 mm de longueur, contenant un arc de calcification <90 degrés. Plusieurs études cliniques appliquant la tomographie à densité osseuse (TDM) et l'échographie intravasculaire (IVUS)

ont démontré que les spotty calcifications ont été plus fréquemment observées dans les lésions avec rupture de plaque par rapport aux plaques stables.

La tomographie par cohérence optique (OCT) est considérée comme étant la technologie d'imagerie intra coronaire avec la résolution la plus élevée (10–20 μm). En effet, les études OCT ont fourni des informations sur la morphologie de la plaque coronaire avec la capacité de discrimination des macrophages, l'épaisseur de la chape fibreuse, le noyau nécrotique/pool lipidique et le calcium. Le score de calcium (> 100 unités d'Agatston) est associé à un risque élevé de survenue d'événements ischémiques cardiaques. Il est donc important de distinguer l'association positive du score de calcium coronaire global avec la mortalité cardiovasculaire dans la population générale avec des spotty calcifications, et dans les sous-groupes ayant un SCA. [104]

Un total de 1347 patients stables ont été explorés en série par échographie intravasculaire après un suivi moyen d'environ 650 jours dans 6 essais. La présence de calcifications coronaires était associée à une importante progression du pourcentage de volume de la plaque athérome (VPA). Bien qu'un traitement intensif du taux de LDL et de la pression artérielle puisse ralentir la progression de l'athérosclérose coronaire, il a été prouvé que son efficacité a été diminuée chez les patients présentant des spotty calcifications. Ce phénomène de calcification des coronaires peut se produire via un processus complexe et régulé de biominéralisation ressemblant à celui de l'ostéogenèse. En outre, la plaque calcifiée peut contenir plus de matières lipidiques et inflammatoires que les lésions non calcifiées, et est donc susceptible d'être responsable de progression rapide de l'athérome. [2]

F. Comment déterminer les sujets à risque de progression rapide ? Et comment les prendre en charge ?

Jusqu'à ce jour, aucune méthode n'existe pour identifier les personnes à risque de progression rapide, ainsi qu'il n'existe pas de lignes directrices codifiant leur prise en charge.

Plusieurs études ont été menées afin de déterminer les facteurs de risque de la vulnérabilité de la plaque, ainsi que ses caractéristiques quantitatives et qualitatives conduisant à une progression rapide ; et ce, en utilisant plusieurs outils d'imagerie.

Trois de ces dispositifs ont vu le jour et ont reçu l'approbation de la Food and Drug Administration des États-Unis, et qui sont théoriquement capables d'identifier certaines caractéristiques d'un athérome à calotte mince : les ultrasons intravasculaires par radiofréquence (RF-IVUS), la tomographie par cohérence optique (OCT) et la spectroscopie proche infrarouge (NIRS). Cependant, chacun a ses avantages et ses inconvénients, et il n'y a pas encore de consensus validé [22].

La plupart des patients atteints d'athérosclérose coronaire sont traités par des statines à forte dose. Malgré l'atteinte d'un taux bas de LDL-C, les lésions coronaires non coupables préexistantes continuent à progresser principalement, plutôt que dans les lésions développées de novo.

Et donc il est nécessaire d'avoir recours à des essais randomisés chez des patients présentant des plaques à haut risque pour évaluer l'utilisation de nouvelles thérapeutiques systémiques plus puissantes ou de thérapies

interventionnelles afin de démontrer que le traitement des plaques vulnérables avant la rupture est efficace pour prévenir les futurs SCA.

V. CONCLUSION :

L'athérosclérose coronaire rapidement progressive est une entité pourvoyeuse de la survenue des événements ischémiques récurrents en rapport avec l'évolution des lésions qui sont anatomiquement indépendantes de la lésion coupable initialement.

La vulnérabilité de la plaque est le principal mécanisme responsable de ce phénomène à l'échelle locale.

Bien que la progression rapide de la maladie coronarienne ait été considérée comme étant un puissant prédicteur des événements cardiovasculaires, les facteurs de risque de la progression rapide ne sont pas entièrement compris chez les patients atteints du SCA.

Il a été démontré que l'activation des monocytes/macrophages et d'autres marqueurs inflammatoires systémiques jouent un rôle important dans la progression de l'athérosclérose coronarienne. Le vasospasme, la complexité des lésions coronaires, les taux des TG et de la Lp (a), ainsi que les spotty calcifications sont également incriminés. L'inflammation importante est probablement la voie finale qui mène à la progression rapide de l'athérosclérose.

RESUME

Titre : La maladie coronaire athéromateuse rapidement progressive

Auteur : Nour El Houda SNOUSSI

Mots clés : athérosclérose, coronaire, rapidement progressive

La progression rapide des lésions coronaires athéromateuses est une entité pathologique récemment décrite, en outre que l'athérosclérose spontanée et l'athérosclérose accélérée.

Jusqu'à présent il n'existe pas de définition universelle, mais les études faites dans ce sens ont considéré que la progression est rapide si elle répond à l'une des 3 formes suivantes :

- Réduction supérieure ou égale à 10% du diamètre de la lumière d'au moins une sténose préexistante supérieure ou égale à 50%.
- Réduction supérieure ou égale à 30% du diamètre de la lumière d'une lésion préexistante faisant moins de 50%.
- La progression rapide en quelques mois d'une lésion jusqu'à son occlusion totale.

⇒ Sur une période allant de quelques mois à 2-3 ans.

Il est admis que la vulnérabilité de la plaque est le principal mécanisme responsable de ce phénomène à l'échelle locale. Cependant, l'instabilité de la plaque peut être en elle-même due à un processus pan-vasculaire pouvant être responsable de la déstabilisation des plaques athéromateuses non coupables.

Bien que la progression rapide de la maladie coronarienne ait été considérée comme étant un puissant prédicteur des événements cardiovasculaires, les facteurs de risque de la progression rapide ne sont pas entièrement compris chez les patients atteints du SCA.

Il a été démontré que l'activation des monocytes/macrophages et d'autres marqueurs inflammatoires systémiques jouent un rôle important dans la progression de l'athérosclérose coronarienne. Le vasospasme, la complexité des lésions coronaires, les taux des TG et de la Lp (a), ainsi que les spotty calcifications sont également incriminés. L'inflammation importante est probablement la voie finale qui mène à la progression rapide de l'athérosclérose.

Alors il semble être nécessaire d'étudier tous ces marqueurs simultanément afin de déterminer les facteurs responsables de progression rapide vu que toutes les études publiées jusqu'à présent ne considèrent qu'un ou deux critères.

La capacité de différencier les patients progressseurs rapides de ceux lents permettrait aux patients d'être suivis de près pendant qu'ils reçoivent un traitement médical optimal.

ABSTRACT

Title : Rapid progression of coronary atherosclerosis

Author : Nour El Houda SNOUSSI

Key words : atherosclerosis, coronary arteries, rapid progression

Rapid progression of atheromatous coronary lesions is a recently described pathological entity, in addition to spontaneous atherosclerosis and accelerated atherosclerosis.

Until now there is no universal definition, but the studies made in this direction have considered that the progression is rapid if it responds to one of the following 3 forms:

- Reduction greater than or equal to 10% of the diameter of the lumen of at least one pre-existing stenosis greater than or equal to 50%.
- Reduction greater than or equal to 30% of the diameter of the lumen of a pre-existing lesion making less than 50%.
- The rapid progression in a few months of a lesion until its total occlusion.
- Over a period ranging from a few months to 2-3 years.

It is accepted that the vulnerability of the plate is the main mechanism responsible for this phenomenon at the local scale. However, plaque instability may itself be due to a pan-vascular process that may be responsible for the destabilization of non-culpable atheromatous plaques.

Although rapid progression of coronary artery disease has been considered to be a strong predictor of cardiovascular events, risk factors for rapid progression are not fully understood in patients with ACS. Activation of monocytes/macrophages and other systemic inflammatory markers have been shown to play an important role in the progression of coronary atherosclerosis. Vasospasm, the complexity of coronary lesions, TG and Lp (a) levels, as well as spotty calcifications are also incriminated. Significant inflammation is probably the final pathway that leads to the rapid progression of atherosclerosis. So it seems to be necessary to study all these markers simultaneously in order to determine the factors responsible for rapid progression since all the studies published so far only consider one or two criteria. The ability to differentiate between fast and slow progressing patients would allow patients to be closely monitored while they receive optimal medical treatment.

ملخص

العنوان: التطور السريع لآفات الشرايين التاجية

الكاتب: السنوسي نور الهدى

الكلمات الأساسية: الشرايين التاجية , التطور السريع

التطور السريع لآفات الشرايين التاجية هو كيان مرضي تم وصفه مؤخرًا ، بالإضافة إلى تصلب الشرايين التلقائي وتصلب الشرايين المتسارع. حتى الآن لا يوجد تعريف عالمي ، لكن الدراسات التي أجريت في هذا الاتجاه اعتبرت أن التقدم سريع إذا استجاب لأحد الأشكال الثلاثة التالية: • التخفيض بنسبة أكبر من أو يساوي 10٪ من قطر التجويف لتضيق واحد على الأقل موجود مسبقًا أكبر من أو يساوي 50٪. • إنقاص أكبر من أو يساوي 30٪ من قطر تجويف الآفة الموجودة مسبقًا مما يجعله أقل من 50٪. • التطور السريع في غضون بضعة أشهر من الآفة حتى انسدادها التام. ⇒ علمدبفترتتراوحمبضعةأشهرإلى 2-3 سنوات. من المقبول أن ضعف اللوحة هو الآلية الرئيسية المسؤولة عن هذه الظاهرة على المستوى المحلي. ومع ذلك ، قد يكون عدم استقرار اللويحات في حد ذاته ناتجًا عن عملية الأوعية الدموية الشاملة التي قد تكون مسؤولة عن زعزعة استقرار اللويحات العصيدية غير القابلة للذوبان. على الرغم من اعتبار التطور السريع لمرض الشريان التاجي مؤشراً قوياً على أحداث القلب والأوعية الدموية ، إلا أن عوامل الخطر للتقدم السريع ليست مفهومة بالكامل في مرضى ACS. لقد ثبت أن تنشيط الخلايا الوحيدة / البلاعم وغيرها من العلامات الالتهابية الجهازية تلعب دورًا مهمًا في تطور تصلب الشرايين التاجية. التشنج الوعائي ، وتعقيد الآفات التاجية ، ومستويات TG و Lp (أ) ، وكذلك التكلسات المتقطعة هي أيضًا جرائم. ربما يكون الالتهاب الشديد هو المسار الأخير الذي يؤدي إلى التطور السريع لتصلب الشرايين. لذلك يبدو من الضروري دراسة كل هذه العلامات في وقت واحد من أجل تحديد العوامل المسؤولة عن التقدم السريع حيث أن جميع الدراسات المنشورة حتى الآن تأخذ بعين الاعتبار معيارًا واحدًا أو اثنين فقط. إن القدرة على التمييز بين المرضى الذين يتقدمون بسرعة وبطيئة ستسمح للمرضى بمراقبة عن كثب أثناء تلقيهم العلاج الطبي الأمثل.

VI. REFERENCES :

1. J.H.Ip, V. Fuster, L.Badimon,J.Badimon,M.B.Taubman,and J. H. Chesebro, “Syndromes of accelerated atherosclerosis: role of vascular injury and smooth muscle cell proliferation,” *Journal ofthe American College of Cardiology*, vol. 15, no. 7, pp. 1667–1687, 1990.
2. Priyank Shah, Sharad Bajaj, Hartaj Virk, Mahesh Bikkina, and Fayez Shamon Rapid Progression of Coronary Atherosclerosis: A Review. Hindawi Publishing Corporation thrombosis. Volume 2015, Article ID 634983, 6 pages. 2015
3. C.Latrémouille, F.Lintz. Anatomie du cœur. Elsevier 2005. EMC cardiologie.
4. C Vastel-Amzallag. Anomalies congénitales des artères coronaires sur cœur anatomiquement sain et pathologique. EMC cardiologie. Août 2013.
5. Goldstein, J.L. & Brown, M. S. A century of cholesterol and coronaries: from plaques to genes to statins. A telling of the cholesterol tale from two luminaries in the field. *Cell* 161, 161–172, 2015.
6. Giugliano, R. P. et al. Long-term safety and efficacy of achieving very low levels of low-density lipoprotein cholesterol: a prespecified analysis of the IMPROVE-IT trial. *JAMA Cardiol.* 2, 547–555, 2017.
7. Ference, B. A. et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur. Heart J.* 38, 2459–2472 (2017).
8. Nordestgaard, B. G. et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur. Heart J.* 34, 3478–3490 (2013).
9. Cohen, J. C., Boerwinkle, E., Mosley, T. H. Jr. & Hobbs, H. H. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N. Engl. J. Med.* 354, 1264–1272 (2006).
10. Peter Libby, et al. Atherosclerosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2019 Aug 16;5(1):56.
11. .S-Z. Gao, E. L. Alderman, J. S. Schroeder, J. F. Silverman, and S. A. Hunt, “Accelerated coronary vascular disease in the heart transplant patient:

- coronary arteriographic findings,” *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 12, no. 2, pp. 334–340, 1988
12. E. G. Zouridakis, R. Schwartzman, X. Garcia-Moll et al., “Increased plasma endothelin levels in angina patients with rapid coronary artery disease progression,” *European Heart Journal*, vol. 22, no. 17, pp. 1578–1584, 2001
 13. A. Mazzone, M. S. Parri, D. Giannessi et al., “Osteopontin plasma levels and accelerated atherosclerosis in patients with CAD undergoing PCI: a prospective clinical study,” *Coronary Artery Disease*, vol. 22, no. 3, pp. 179–187, 2011.
 14. H. Xin, H.-P. Gong, S.-L. Cai et al., “Elevated lipoprotein-associated phospholipase A2 is associated with progression of nonculprit lesions after percutaneous coronary intervention,” *Tohoku Journal of Experimental Medicine*, vol. 230, no. 2, pp. 97–102, 2013.
 15. Sakamoto I, Mohri M, Yamamoto H. Images in cardiovascular medicine. Rapid progression of coronary atherosclerosis by coronary artery spasm leading to acute coronary syndrome. *Circulation*. 2009;119:2233---4.
 16. Zouridakis E, Avanzas P, Arroyo-Espliguero R, et al. Markers of inflammation and rapid coronary artery disease progression in patients with stable angina pectoris. *Circulation*. 2004;110:1747---53.
 17. Barua UK, Aditya GP, Roy GC, et al. Mass Screening of Apolipoprotein B May Detect Young People at Risk of Acute Coronary Syndrome. *Mymensingh Med J*. 2016;25:55---60.
 18. Li J, Han Y, Jing J, et al. Non-culprit coronary lesions in young patients have higher rates of atherosclerotic progression. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2015;3:889---97.
 19. Kusama I, Hibi K, Kosuge M, Nozawa N, Ozaki H, Yano H, et al. Impact of plaque rupture on infarct size in ST segment elevation anterior acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1230-7.
 20. Asakura M, Ueda Y, Yamaguchi O, Adachi T, Hirayama A, Hori M, et al. Extensive development of vulnerable plaques as a pan-coronary process in patients with myocardial infarction: An angioscopic study. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1284-8.
 21. Rioufol G, Finet G, Ginon I, Andre-Fouet X, Rossi R, Vialle E, et al. Multiple atherosclerotic plaque rupture in acute coronary syndrome: A three-vessel intravascular ultrasound study. *Circulation* 2002;106:804-8
 22. Goldstein JA, Demetriou D, Grines CL, Pica M, Shoukfeh M, O’Neill WW. Multiple complex coronary plaques in patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2000;343:915-22.

23. Jianjin Tanga,b,n, Zemu Wanga,n, Dingguo Zhanga, Liansheng Wanga, . Rapid progression of nonculprit coronary lesions six weeks after successful primary PCI in culprit artery: a case report. *The Journal of Biomedical Research*, 2014, 28(2):146-150
24. Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, de Bruyne B, Cristea E, Mintz GS, Mehran R, et al. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med* 2011;364:226-35
25. Kotani J, Mintz GS, Castagna MT, Pinnow E, Berzinger CO, Bui AB, et al. Intravascular ultrasound analysis of infarct-related and non-infarct-related arteries in patients who presented with an acute myocardial infarction. *Circulation* 2003;107:2889-93
26. infarct-related and non-infarct-related arteries in patients who presented with an acute myocardial infarction. *Circulation* 2003;107:2889-93
27. Yin ZX, Zhou YJ, Liu XL, Han HY, Yang SW. Clinical predictors for progression of nonintervened nonculprit coronary lesions despite low density lipoprotein cholesterol less than 1.8 mmol/l after successful stent implantation. *Coron Artery Dis* 2011;22:49-54.
28. Miller M, Cannon CP, Murphy SA, Qin J, Ray KK, Braunwald E; PROVE IT-TIMI 22 Investigators. Impact of triglyceride levels beyond low density lipoprotein cholesterol after acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:724-30
29. Mitsuhashi T, Hibi K, Kosuge M, Morita S, Komura N, Kusama I, et al. Relation between hyperinsulinemia and nonculprit plaque characteristics in nondiabetic patients with acute coronary syndromes. *JACC Cardiovasc Imaging* 2011;4:392-401.
30. Ojio S, Takatsu H, Tanaka T, Ueno K, Yokoya K, Matsubara T, et al. Considerable time from the onset of plaque rupture and/or thrombi until the onset of acute myocardial infarction in humans: coronary angiographic findings within 1 week before the onset of infarction. *Circulation* 2000;102:2063-9
31. McPherson JA, Maehara A, Weisz G, Mintz GS, Cristea E, Mehran R, et al. Residual plaque burden in patients with acute coronary syndromes after successful percutaneous coronary intervention. *JACC Cardiovasc Imaging* 2012;5(S3):76-85
32. Yeh ET, Anderson HV, Pasceri V, et al. C-reactive protein: linking inflammation to cardiovascular complications. *Circulation*. 2001;104: 974–975

33. Burke AP, Tracy RP, Kolodgie F, et al. Elevated C-reactive protein values and atherosclerosis in sudden coronary death: association with different pathologies. *Circulation*. 2002;105:2019–2023
34. Bruschke AV, Wijers TS, Kolsters W, et al. The anatomic evolution of coronary artery disease demonstrated by coronary arteriography in 256 nonoperated patients. *Circulation*. 1981;63:527–536
35. Kaski JC, Chester MR, Chen L, et al. Rapid angiographic progression of coronary artery disease in patients with angina pectoris: the role of complex stenosis morphology. *Circulation*. 1995;92:2058–2065
36. Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation*. 2000;102:2165–2168.
37. Pradhan AD, Rifai N, Ridker PM. Soluble intercellular adhesion molecule-1, soluble vascular adhesion molecule-1, and the development of symptomatic peripheral arterial disease in men. *Circulation*. 2002;106 : 820–825
38. Zairis MN, Ambrose JA, Manousakis SJ, et al. The impact of plasma levels of C-reactive protein, lipoprotein (a) and homocysteine on the long term prognosis after successful coronary stenting: the Global Evaluation of New Events and Restenosis After Stent Implantation Study. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:1375–1382.
39. Emmanouil Zouridakis et al. Markers of Inflammation and Rapid Coronary Artery Disease Progression in Patients With Stable Angina Pectoris. *Circulation*. 2004;110:1747-1753
40. Poston RN, Haskard DO, Coucher JR, et al. Expression of intercellular adhesion molecule-1 in atherosclerotic plaques. *Am J Pathol*. 1992;140: 665–673
41. W. Terres, E. Tatsis, B. Pfalzer, F. U. Beil, U. Beisiegel, and C. W. Hamm, “Rapid angiographic progression of coronary artery disease in patients with elevated lipoprotein (a),” *Circulation*, vol. 91, no. 4, pp. 948–950, 1995.
42. Xing shui, et al. Elevated serum lipoprotein(a) is significantly associated with angiographic progression of coronary artery disease. *Clin Cardiol*. 2021;1–9.
43. Matsushita K, Hibi K, Komura N, et al. Impact of serum lipoprotein (a) level on coronary plaque progression and cardiovascular events in statin-treated patients with acute coronary syndrome: a Yokohamaacs substudy. *J Cardiol*. 2020 Jul;76(1):66-72.
44. Qin S-y, Liu J, Jiang H-x, et al. Association between baseline lipoprotein (a) levels and restenosis after coronary stenting: meta analysis of 9 cohort

- studies. *Atherosclerosis*. 2013;227(2):360-366
45. Safarova MS, Ezhov MV, Afanasieva OI, et al. Effect of specific lipoprotein(a) apheresis on coronary atherosclerosis regression assessed by quantitative coronary angiography. *Atheroscler Suppl*. 2013;14(1):93-99.
 46. Soedamah-Muthu SS, Chatuverdi N, Pickup JC, et al. Relationship between plasma sialic acid fibrinogen concentration and incident micro- and macrovascular complications in type 1 diabetes. The EURODIAB Prospective Complications Study (PCS). *Diabetologia* 2008;51:493–501.
 47. Klein RL, Hunter SJ, Jenkins AJ, et al. Fibrinogen is a marker for nephropathy and peripheral vascular disease in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:1439–48.
 48. Lowe GD, Rumley A. Fibrinogen and its degradation products as thrombotic risk factors. *Ann N Y Acad Sci* 2001;936:560–5
 49. Mendall MA, Patel P, Ballam L, et al. C reactive protein and its relation to cardiovascular risk factors: a population based cross sectional study. *BMJ* 1996;312:1061–5.
 50. Green D, Foiles N, Chan C, et al. Elevated fibrinogen levels and subsequent subclinical atherosclerosis: The Cardia Study. *Atherosclerosis* 2009;202:623–31.
 51. T.c.rodrigues, et al. Higher Fibrinogen Levels Predict Progression of Coronary Artery Calcification in Adults with Type 1 Diabetes. *Atherosclerosis* 210 (2010) 671–673
 52. Greendale, G.A.; Lee, N.P.; Arriola, E.R. The menopause. *Lancet* **1999**, 353, 571–580.
 53. Mosca, L.; Collins, P.; Herrington, D.M.; Mendelsohn, M.E.; Pasternak, R.C.; Robertson, R.M.; Schenck Gustafsson, K.; Smith, S.C., Jr.; Taubert, K.A.; Wenger, N.K. Hormone replacement therapy and cardiovascular disease: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* **2001**, 104, 499–503.
 54. Gordon, T.; Kannel, W.B.; Hjortland, M.C.; McNamara, P.M. Menopause and coronary heart disease. The Framingham Study. *Ann. Intern. Med.* **1978**, 89, 157–161.
 55. Hulley, S.; Grady, D.; Bush, T.; Furberg, C.; Herrington, D.; Riggs, B.; Vittinghoff, E. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* **1998**, 280, 605–613.
 56. El Khoudary, S.R. Age at menopause onset and risk of cardiovascular

- disease around the world. *Maturitas* **2020**, *141*, 33–38.
57. Steg, P.G.; Greenlaw, N.; Tardif, J.C.; Tendera, M.; Ford, I.; Käab, S.; Abergel, H.; Fox, K.M.; Ferrari, R. Women and men with stable coronary artery disease have similar clinical outcomes: Insights from the international prospective CLARIFY registry. *Eur. Heart J.* **2012**, *33*, 2831–2840
 58. Legarth, C.; Grimm, D.; Krüger, M.; Infanger, M.; Wehland, M. Potential Beneficial Effects of Vitamin D in Coronary Artery Disease. *Nutrients* **2019**, *12*, 99.
 59. Talmor, Y.; Golan, E.; Benchetrit, S.; Bernheim, J.; Klein, O.; Green, J.; Rashid, G. Calcitriol blunts the deleterious impact of advanced glycation end products on endothelial cells. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* **2008**, *294*, 1059–1064.
 60. Dong, J.; Wong, S.L.; Lau, C.W.; Lee, H.K.; Ng, C.F.; Zhang, L.; Yao, X.; Chen, Z.Y.; Vanhoutte, P.M.; Huang, Y. Calcitriol protects renovascular function in hypertension by down-regulating angiotensin II type 1 receptors and reducing oxidative stress. *Eur. Heart J.* **2012**, *33*, 2980–2990.
 61. Boisvert, W.A.; Curtiss, L.K.; Terkeltaub, R.A. Interleukin-8 and its receptor CXCR2 in atherosclerosis. *Immunol. Res.* **2000**, *21*, 129–137.
 62. Oh, J.; Weng, S.; Felton, S.K.; Bhandare, S.; Riek, A.; Butler, B.; Proctor, B.M.; Petty, M.; Chen, Z.; Schechtman, K.B.; et al. 1,25(OH)₂ vitamin D inhibits foam cell formation and suppresses macrophage cholesterol uptake in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation* **2009**, *120*, 687–698.
 63. Osborne, J.E.; Hutchinson, P.E. Vitamin D and systemic cancer: Is this relevant to malignant melanoma? *Br. J. Dermatol.* **2002**, *147*, 197–213.
 64. Ohsawa, M.; Koyama, T.; Yamamoto, K.; Hirosawa, S.; Kamei, S.; Kamiyama, R. 1 α ,25-dihydroxyvitamin D(3) and its potent synthetic analogs downregulate tissue factor and upregulate thrombomodulin expression in monocytic cells, counteracting the effects of tumor necrosis factor and oxidized LDL. *Circulation* **2000**, *102*, 2867–2872.
 65. Morgan, C.; Kyvernitakis, A.; Cho, R.; Pappas, O.; Ranganathan, K.; Fischer, M.R.; Srinivasan, V. Vitamin D deficiency and degree of coronary artery luminal stenosis in women undergoing coronary angiography: A prospective observational study. *Am. J. Cardiovasc. Dis.* **2018**, *8*, 14–18.
 66. Ng, L.L.; Sandhu, J.K.; Squire, I.B.; Davies, J.E.; Jones, D.J. Vitamin D and prognosis in acute myocardial infarction. *Int. J. Cardiol.* **2013**, *168*, 2341–2346.
 67. Ewelina Anna Diedzic, et al. Serum Level of Vitamin D Is Associated with Severity of Coronary Atherosclerosis in Postmenopausal Women *Biology*

2021, *10*, 1139

68. A. Ahmadi, J. Leipsic, R. Blankstein, C. Taylor, H. Hecht, G.W. Stone, et al., Do plaques rapidly progress prior to myocardial infarction? The interplay between plaque vulnerability and progression, *Circ. Res.* 117 (2015) 99–104
69. K. Yokoya, H. Takatsu, T. Suzuki, H. Hosokawa, S. Ojio, T. Matsubara, et al., Process of progression of coronary artery lesions from mild or moderate stenosis to moderate or severe stenosis: a study based on four serial coronary arteriograms per year, *Circulation* 100 (1999) 903–909,
70. P.R. Lawler, G. Kotrri, M. Koh, S.G. Goodman, M.E. Farkouh, D.S. Lee, et al., Realworld risk of cardiovascular outcomes associated with hypertriglyceridaemia among individuals with atherosclerotic cardiovascular disease and potential eligibility for emerging therapies, *Eur. Heart J.* 41 (2020) 86–94
71. P.P. Toth, S. Philip, M. Hull, C. Granowitz, Association of elevated triglycerides with increased cardiovascular risk and direct costs in statin-treated patients, *Mayo Clin. Proc.* 94 (2019) 1670–1680
72. M. Gu´erin, W. Le Goff, T.S. Lassel, A. Van Tol, G. Steiner, M.J. Chapman, Atherogenic role of elevated CE transfer from HDL to VLDL(1) and dense LDL in type 2 diabetes : impact of the degree of triglyceridemia, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 21 (2001) 282–288
73. M. Dobiasova, J. Frohlich, The plasma parameter log (TG/HDL-C) as an atherogenic index: correlation with lipoprotein particle size and esterification rate in apoB-lipoprotein-depleted plasma (FER(HDL)), *Clin. Biochem.* 34 (2001) 583–588
74. R. Quispe, R.J. Manalac, K.F. Faridi, M.J. Blaha, P.P. Toth, K.R. Kulkarni, et al., Relationship of the triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol (TG/HDL-C) ratio to the remainder of the lipid profile: the Very Large Database of Lipids-4 (VLDL-4) study, *Atherosclerosis* 242 (2015) 243–250
75. K.B. Won, M.H. Jang, E.J. Park, H.B. Park, R. Heo, D. Han, et al., Atherogenic index of plasma and the risk of advanced subclinical coronary artery disease beyond traditional risk factors: an observational cohort study, *Clin. Cardiol.* 43 (2020) 1398–1404.
76. Ki-Bum Won, et al. Atherogenic index of plasma and the risk of rapid progression of coronary atherosclerosis beyond traditional risk factors. *Atherosclerosis* 324 (2021) 46–51
77. Ki-Bum Won, et al. Quantitative assessment of coronary plaque volume change related to triglyceride glucose index: The Progression of Atherosclerotic Plaque Determined by Computed Tomographic

- Angiography IMaging (PARADIGM) registry. Won et al. *Cardiovasc Diabetol* (2020) 19:113
78. T. Nakachi, M. Kosuge, K. Hibi et al., “C-reactive protein elevation and rapid angiographic progression of nonculprit lesion in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome,” *Circulation Journal*, vol. 72, no. 12, pp. 1953–1959, 2008.
 79. J. C. Kaski, “Rapid coronary artery disease progression and angiographic stenosis morphology,” *Italian Heart Journal*, vol. 1, no. 1, pp. 21–25, 2000.
 80. J. C. Kaski, L. Chen, R. Crook, I. Cox, D. Tousoulis, and M. R. Chester, “Coronary stenosis progression differs in patients with stable angina pectoris with and without a previous history of unstable angina,” *European Heart Journal*, vol. 17, no. 10, pp. 1488–1494, 1996.
 81. Deedwania P, Kosiborod M, Barrett E, Ceriello A, Isley W, Mazzone T, et al. Hyperglycemia and acute coronary syndrome: A scientific statement from the American Heart Association Diabetes Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation* 2008; 117: 1610–1619
 82. Yakubovich N, Gerstein HC. Serious cardiovascular outcomes in diabetes: The role of hypoglycemia. *Circulation* 2011; 123: 342–348.
 83. Shunsuke Kataoka et al. Glycemic Variability on Continuous Glucose Monitoring System Predicts Rapid Progression of Non-Culprit Lesions in Patients With Acute Coronary Syndrome. *Circulation Journal* Vol.79, October 2015
 84. Shi R, Shi K, Yang ZG, Guo YK, Diao KY, Gao Y, Zhang Y, Huang S. Serial coronary computed tomography angiography-verified coronary plaque progression: comparison of stented patients with or without diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2019;18(1):123.
 85. Yang J, Dou G, Tesche C, De Cecco CN, Jacobs BE, Schoepf UJ, Chen Y. Progression of coronary atherosclerotic plaque burden and relationship with adverse cardiovascular event in asymptomatic diabetic patients. *BMC Cardiovasc Disord*. 2019;19(1):39.
 86. Sheng Zhaoxue, Zhou Peng, Liu Chen, Li Jiannan, Chen Runzhen, Zhou Jinying, Song Li, Zhao Hanjun, Yan Hongbing. Relationships of coronary culprit-plaque characteristics with duration of diabetes mellitus in acute myocardial infarction: an intravascular optical coherence tomography study. *Cardiovasc Diabetol*. 2019;18(1):136.
 87. Weber C, Deseive S, Brim G, Stocker TJ, Broersen A, Kitslaar P, Martinoff S, Massberg S, Hadamitzky M, Hausleiter J. Coronary plaque volume and

- predictors for fast plaque progression assessed by serial coronary CT angiography—a single-center observational study. *Eur J Radiol.* 2020;123:108805
88. Park GM, et al. Triglyceride glucose index is a useful marker for predicting subclinical coronary artery disease in the absence of traditional risk factors. *Lipids Health Dis.* 2020;19(1):7.
 89. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291:1071–80.
 90. Nissen SE, Tardif JC, Nicholls SJ, et al. Effect of torcetrapib on the progression of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med* 2007;356: 1304–16
 91. Portik-Dobos V, Anstadt MP, Hutchinson J, Bannan M, Ergul A. Evidence for a matrix metalloproteinase induction/activation system in arterial vasculature and decreased synthesis and activity in diabetes. *Diabetes* 2002;51:3063–8.
 92. Anand DV, Lim E, Darko D, et al. Determinants of progression of coronary artery calcification in type 2 diabetes role of glycemic control and inflammatory/vascular calcification markers. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2218–25.
 93. Nigro J, Osman N, Dart AM, Little PJ. Insulin resistance and atherosclerosis. *Endocr Rev* 2006;27:242–59.
 94. Stephen J. Nicholls, et al. Effect of Diabetes on Progression of Coronary Atherosclerosis and Arterial Remodeling. A Pooled Analysis of 5 Intravascular Ultrasound Trials. *JACC* Vol. 52, No. 4, 2008. July 22, 2008:255–62.
 95. Mazzone T, Meyer PM, Feinstein SB, et al. Effect of pioglitazone compared with glimepiride on carotid intima-media thickness in type 2 diabetes: a randomized trial. *JAMA* 2006;296:2572–81
 96. M. Floria, A. Guedes, and E. Schroeder, “Rapid progression of coronary artery stenosis revealed by stress echocardiography,” *Acta Cardiologica*, vol. 68, no. 2, pp. 216–218, 2013.
 97. T. Kuga, H. Tagawa, H. Tomoike et al., “Role of coronary artery spasm in progression of organic coronary stenosis and acute myocardial infarction in a swine model. Importance of mode of onset and duration of coronary artery spasm,” *Circulation*, vol. 87, no. 2, pp. 573–582, 1993.
 98. M. Nobuyoshi, M. Tanaka, H. Nosaka et al., “Progression of coronary atherosclerosis: is coronary spasm related to progression?” *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 18, no. 4, pp. 904–910, 1991

99. Damani SB, Topol EJ. Future use of genomics in coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1933–1940
100. Samani NJ, et al. Genomewide association analysis of coronary artery disease. *N Engl J Med* 2007;357:443–453
101. Schunkert H, et al. Repeated replication and a prospective meta-analysis of the association between chromosome 9p21.3 and coronary artery disease. *Circulation* 2008;117: 1675–1684
102. Palomaki GE, Melillo S, Bradley LA. Association between 9p21 genomic markers and heart disease: a meta-analysis. *JAMA* 2010;303:648–656.
103. Riyaz S Patel, et al. The chromosome 9p21 risk locus is associated with angiographic severity and progression of coronary artery disease. *European Heart Journal* (2010) 31, 3017–3023.
104. Kazuyuki Yahagi et al. The Mystery of Spotty Calcification : Can We Solve It by Optical Coherence Tomography? *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016;9:e004252.