

Lipides peroxydés et réaction immuno-inflammatoire dans l'athérosclérose

Gilles NALBONE
Franck PEIRETTI
Matthias CANAULT*
Marie-Christine ALESSI

Inserm U626, Faculté de Médecine Timone,
27, Bd. Jean Moulin, 13385 Marseille Cedex 05
Fax : 04 91 25 43 36

<gilles.nalbone@medecine.univ-mrs.fr>

* Boursier de la Nouvelle Société Française
d'Athérosclérose

Abstract: Inflammation is now considered as a critical process that closely escorts lipid disturbances in the initiation and progression of atherosclerosis. Oxidative process, particularly oxidation of LDL, by creating neo-epitopes, is a key initiator of the inflammatory reaction as it triggers both innate and adaptive immunity. This further induces the production of pro-inflammatory cytokines and the dysregulation of endothelial and hemostatic functions leading to atherosclerotic plaque growth and rupture. The specific role of some cytokines and receptors in the dysregulation of the Th1/Th2 response is now emerging to better approach the complex mechanisms inducing disturbances of the immuno-inflammatory process in atherosclerosis.

Key words: atherosclerosis, LDL, lipid peroxidation, inflammation, immunity, cytokines

Introduction

Malgré les progrès importants réalisés dans la prévention et les traitements médicamenteux des maladies cardiovasculaires (MCV), celles-ci restent la cause majeure des décès dans les pays industrialisés. La cause principale des MCV est l'athérosclérose des artères de gros et moyen calibre qui peut aboutir à la formation d'un thrombus suite à la rupture de la plaque d'athérosclérose ou à l'érosion de l'endothélium recouvrant cette plaque. On connaît la plupart des facteurs de risque associés à cette pathologie, qu'ils soient génétiques (âge, sexe masculin, origine ethnique, métabolisme du cholestérol, variants géniques) et/ou environnementaux (nutrition, tabagisme, stress, sédentarité, diabète, obésité, hypertension). Certaines régions de l'arbre vasculaire (courbures, embranchements) sont particulièrement exposées à ces atteintes car le flux sanguin y a perdu son caractère laminaire provoquant localement une activation endothéliale. Il est maintenant clairement établi que l'hypercholestérolémie associée aux LDL est le facteur de risque majeur des MCV. Mais, à elle seule, l'hyperLDLémie ne suffit pas à expliquer l'initiation et la progression de la plaque. Déjà, dans les années 1850, R. Virchow avait énoncé le concept que l'athérosclérose était une maladie à caractère inflammatoire. Depuis, les progrès réalisés dans la connaissance des mécanismes inflammatoires et immunitaires ont permis de positionner l'inflammation comme un partenaire inévitable de l'hypercholestérolémie dans la maladie athéromateuse. L'abondante littérature sur l'athérosclérose et la limitation d'espace nous obligent à focaliser notre revue sur certains aspects. Le lecteur

trouvera dans la littérature d'excellentes revues plus exhaustives sur le sujet [1-6], ou plus spécifiques de molécules ou de mécanismes [7-13].

Développement et morphologie de la plaque d'athérosclérose (figure 1)

Les premiers stades de la lésion, ceux de la strie lipidique, sont détectables dès les premières semaines de la vie, voire chez des fœtus de mères hypercholestérolémiques [14], et se forment dans les zones prédisposées (embranchements, courbures). Elle débute par des dépôts de lipides pariétaux provenant de l'infiltration de lipoprotéines athérogènes [15], majoritairement les LDL qui se lient aux protéoglycanes de la matrice extracellulaire du sous-endothélium. Ultérieurement, des monocytes/macrophages en quantités plus ou moins importantes infiltreront la paroi. Ils se chargent progressivement en lipides et deviennent des cellules spumeuses. La strie lipidique s'intensifie tendant à épaissir la paroi, ce qui conduit le vaisseau à se déformer progressivement vers l'extérieur pour éviter le rétrécissement luminal. Puis, un cœur lipidique contenant les cellules spumeuses se forme. Il déforme encore plus le vaisseau qui continue à s'adapter à cette contrainte physique. Jusqu'à ce stade, les signes cliniques sont pratiquement inexistantes. Une chape fibreuse composée de cellules musculaires lisses et de protéines matricielles s'installe entre le cœur lipidique fortement thrombogène et l'endothélium afin de limiter le risque de thrombose et stabiliser la plaque. Le cœur lipidique continue de croître et commence à devenir apopto-

tique puis nécrotique, entraînant le relarguage des lipides cellulaires dans le milieu extracellulaire qui forment, avec les débris cellulaires, la « bouillie » lipidique athéromateuse (athérome vient du grec *athara* qui signifie bouillie). C'est à ce stade que l'on pourra distinguer, sur le plan clinique et histologique, la plaque stable de la plaque instable. La plaque stable aura un cœur lipidique de petit volume et une chape fibreuse épaisse et rigide, tandis que la plaque instable possédera un gros cœur lipidique mou et une chape fibreuse mince et fragile prête à se rompre. Avec les dépôts de cristaux de cholestérol, la calcification et la fibrose s'installent augmentant le volume de la plaque. Le vaisseau perd progressivement ses capacités d'adaptation à cette déformation. Les signes cliniques de la maladie commencent à apparaître. Par exemple, lors de l'effort, le rétrécissement de la lumière de la coronaire réduit l'apport sanguin dans le myocarde, c'est l'angor stable. Des fissures de la plaque peuvent apparaître, précipitant la formation d'un thrombus réduisant l'apport sanguin en aval, c'est l'angor instable. Le thrombus est soit emporté par le flux et obstrué en aval une artère de plus petit calibre (accident vasculaire cérébral par exemple), soit incorporé dans la plaque et contribue à sa croissance. La plaque se complique, devient de plus en plus ulcérée, érodée et inflammatoire. L'angiogenèse qui s'y développe favorise sa croissance tout en augmentant le risque d'hémorragie intra-plaque. Les tensions hémodynamiques qui s'exercent sur la plaque augmentent le risque de rupture. La formation d'un thrombus occlusif dans la coronaire est le stade ultime de la maladie responsable de l'infarctus du myocarde.

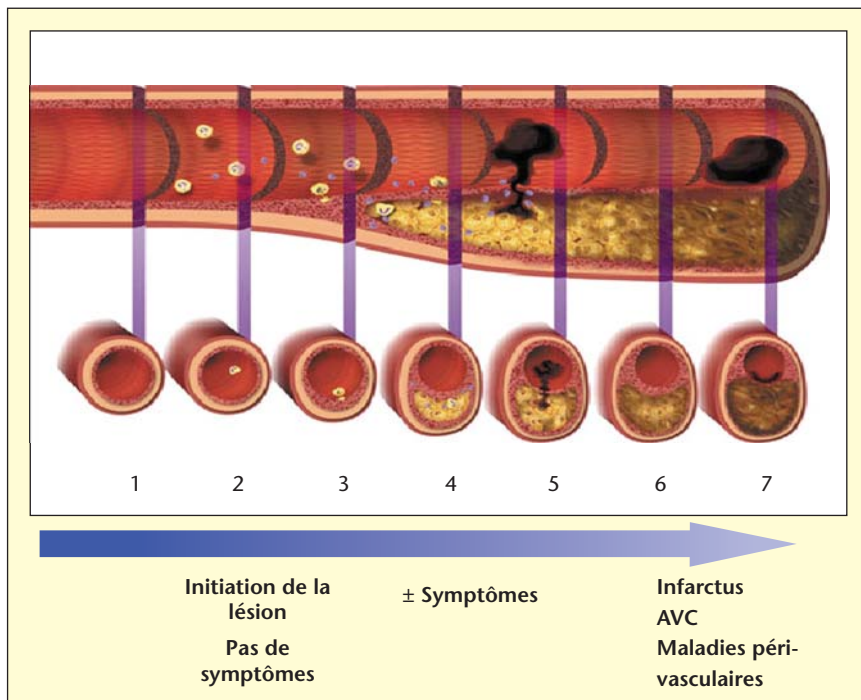


Figure 1. Les différents stades d'évolution de la plaque d'athérosclérose. De la strie lipidique à la rupture de plaque (adapté de P. Libby et al. 2001, Circulation).

L'athérosclérose, une maladie dans laquelle la composante inflammatoire est primordiale

L'examen du contenu cellulaire des lésions athéroscléreuses révèle la présence en quantités importantes de cellules appartenant aussi bien à l'immunité innée (macrophages) qu'à l'immunité acquise (lymphocytes T et B). Cependant, d'autres types cellulaires de l'immunité jouent un rôle plus important que ne le laisse supposer leur faible représentation dans la lésion. Ce sont pour l'immunité innée : les cellules dendritiques, les lymphocytes « natural killer » (cellules NK), les mastocytes et les neutrophiles, et pour l'immunité acquise les lymphocytes T-régulateurs et les lymphocytes B.

L'oxydation des LDL initie la réaction immuno-inflammatoire dans la paroi (figure 2)

C'est à D. Steinberg et son équipe que l'on doit les avancées les plus probantes dans la compréhension de la pathogénicité des LDL [16]. En effet, les LDL dans leur état natif ne sont pas athérogènes et ce n'est qu'après avoir subi des modifications oxydatives dans la paroi qu'elles deviennent athérogènes. Modérément oxydées au début, les LDL deviennent fortement oxydées. Des produits d'oxydation des lipides

(malondialdéhyde (MDA), 4-hydroxynonéal (4-HNA)) sont générés et forment des adduits avec les groupes lysine de l'apoB des LDL. Des coupures des liaisons peptidiques de l'apoB se produisent, ce qui modifie sensiblement la structure antigénique de la particule, processus responsable de l'apparition de néo-épitopes à leur surface.

Ces néo-épitopes sont responsables du déclenchement de la réaction immuno-inflammatoire au travers de ses deux composantes principales : l'immunité innée et l'immunité acquise. Ces mécanismes ont pour but de neutraliser les structures reconnues comme non-soi, ici les LDL oxydées potentiellement pathogènes. Ces mécanismes protecteurs seraient efficaces si la paroi vasculaire était confrontée à une augmentation importante mais transitoire de LDL oxydées (LDLox). Or, en situation d'hypercholestérolémie, donc d'un niveau élevé chronique de LDLox, l'arsenal immunitaire mis en jeu dans la paroi est constamment sollicité, puis dépassé et dysrégulé. Il devient alors acteur de la pathologie.

Immunité innée et athérosclérose (figure 3)

L'immunité innée fait appel aux cellules de l'immunité innée (monocytes/macrophages, cellules dendritiques, mastocytes) et aux anticorps naturels. Le système de défense innée des macrophages est basé sur l'expression de récepteurs PRR (pour *Pattern Recognition Recep-*

tor) reconnaissant des pathogènes habituellement rencontrés dans la vie et porteurs de motifs hautement conservés au cours de l'évolution (bactéries, virus...) et appelés PAMP (*Pathogen Associated Molecular Pattern*). Or, il existe une forte communauté antigénique entre les PAMP et les néo-épitopes créés par l'ensemble des altérations oxydatives des protéines et des lipides qui apparaissent dans certains cas à la surface cellulaire (apoptose, ischémie, stress oxydatif...). De tels épitopes apparaissent à la surface des LDLox. Deux types majeurs de PRR nous intéressent ici : les récepteurs éboueurs ou *scavenger* (RS) et les *Toll Like Receptors* (TLR).

Les récepteurs scavenger (RS)

Ils sont exprimés par les cellules présentatrices d'antigènes (CPA) telles que les macrophages et les cellules dendritiques. Les RS ont pour fonction de lier les LDLox, destinées à être éliminées par phagocytose, du moins dans les stades précoces de la maladie. Cependant, à l'inverse du récepteur hépatique des LDL normales, les RS ne sont pas rétro-régulés par l'entrée du cholestérol dans la cellule. Le macrophage accumule alors de manière incontrôlée le cholestérol et devient un macrophage spumeux. Il existe plusieurs classes de RS (classes A à J) qui se distinguent par leurs motifs présents sur leur partie extracellulaire qui conditionnent en grande partie la nature des ligands que ces récepteurs vont lier.

Les RS que l'on trouve le plus souvent impliqués dans l'athérosclérose sont ceux de la classe A (SR-AI, SR-AII, SR-AIII, MARCO), de la classe B (SR-BI, SR-BII et le CD36), de la classe D (CD68) et de la classe E (LOX-1). Ces RS ont une affinité vis-à-vis des LDLox qui varie selon leur degré d'oxydation. Par exemple, le CD36 est plus affiné pour les LDL modérément oxydées que pour les LDL fortement oxydées. Les propriétés pro ou anti-athérogènes des SR dans l'athérosclérose, en particulier pour le SR-B1, les SRA et le CD36, restent controversés et pourraient dépendre en fait du stade d'évolution de la maladie [17-19].

Les TLR

Les TLR sont exprimés par les macrophages, les lymphocytes et les cellules vasculaires et reconnaissent certains motifs appartenant à des pathogènes étrangers. Du fait du mimétisme épitopique entre les motifs présents sur certains pathogènes et ceux des LDLox, certains TLR, comme le TLR4 par exemple, lient également les LDLox et participe de ce fait à la réaction inflammatoire qui se développe dans la plaque [20]. En effet, les TLR, par l'intermédiaire de la molécule adaptatrice Myd88, activent la voie NF- κ B et AP-1 [21], à l'origine de l'activation cellulaire et de la production de

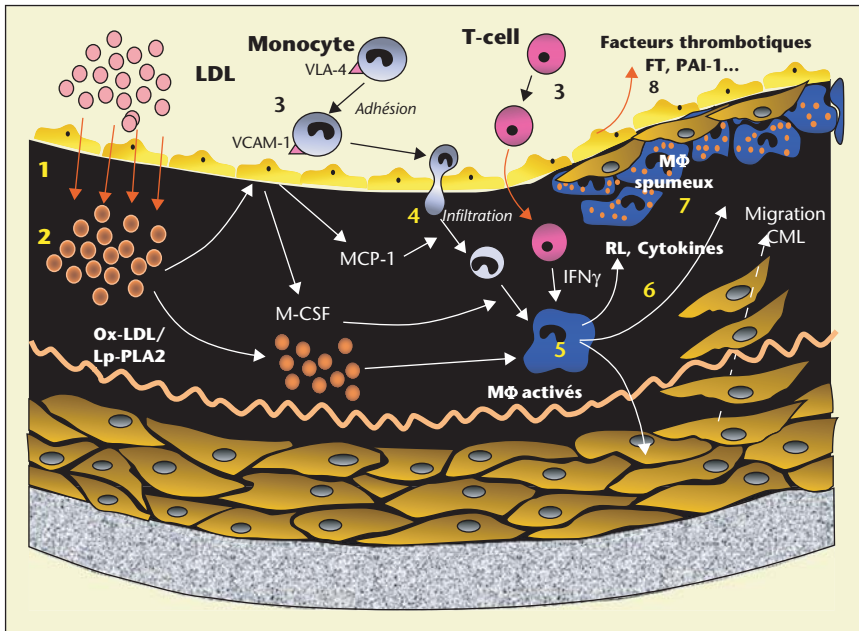


Figure 2. Les événements cellulaires et biochimiques dans le développement de la plaque (adapté de Lusis et al. 2000, Nature). Les LDL infiltrant la paroi et s'oxydent progressivement. Cela déclenche l'expression de molécules d'adhésion à la surface endothéliale permettant l'infiltration des monocytes et des lymphocytes. La réaction immunitaire innée et acquise se met en place et induit une activation du processus inflammatoire conduisant à la formation de macrophages spumeux, et à la libération de cytokines pro- et anti-inflammatoires. Le cœur lipidique croît, les CML provenant de la média ou de progéniteurs résidents renforcent la chape fibreuse au-dessus du cœur lipidique. Au stade avancé, la plaque peut se rompre ou bien l'endothélium la recouvrant s'éroder entraînant dans les deux cas la formation d'un thrombus.

cytokines inflammatoires (TNF α , IL-6, IL-1, etc.), de chémokines chémoattractantes (MCP-1, RANTES, IL-8), de métalloprotéinases matricielles (MMP), de facteurs de croissance, de molécules pro-thrombotiques (facteur issuilaire (FT) et l'inhibiteur 1 de l'activateur du plasminogène (PAI-1)), et de radicaux libres de l'oxygène. Dans la cellule endothéliale, la liaison des LDLox aux TLR active la production de facteurs pro-inflammatoires responsables de l'expression de surface de molécules d'adhésion (E-sélectine, VCAM-1, ICAM-1) favorisant le roulement, puis l'arrêt des cellules immunitaires circulantes (monocytes, lymphocytes). Les facteurs chémoattractants activent l'infiltration puis la migration des monocytes et des lymphocytes T dans la paroi, entretenant ainsi le cycle inflammatoire.

Les anticorps naturels

Les anticorps naturels sont des anticorps poly-réactifs possédant un large spectre d'immuno-réactivité hautement conservé leur permettant de reconnaître des néo-épitopes endogènes et étrangers. Ces anticorps appartenant essentiellement à la classe des IgM produits par les lymphocytes B1 reconnaissent en particulier les néo-épitopes formés par les lipides oxydés seuls qui apparaissent à la surface de cellules sénescentes, apoptotiques ou subissant un stress oxydatif [22]. La communauté antigéni-

que qui existe entre ces épitopes et ceux présents à la surface des LDLox rend compte de la capacité de ces anticorps à lier ces particules. Ainsi, le titre en anticorps naturels est-il plus élevé chez les animaux athéroscléreux [23] et chez le coronarien [24]. Leur effet protecteur sur l'athérosclérose a été montré expérimentalement chez le lapin et la souris [25, 26].

Immunité acquise et athérosclérose (figure 3)

Parallèlement, se met en place dans la lésion, l'immunité acquise, barrière immunitaire plus élaborée et spécifique. Après la captation des LDLox par les RS présents sur les CPA (essentiellement macrophages, cellules dendritiques), l'apoB, complexée à des produits de peroxydation des lipides (MDA, 4-HNA), est protéolysée dans le lysosome. Les fragments peptidiques qui en sont issus s'associent aux protéines du complexe majeur d'histocompatibilité de type II (CMH-II) et sont exposés à la surface des CPA où ils sont reconnus par les récepteurs TCR des lymphocytes T [27]. Ces fragments sont perçus, comme pour les anticorps naturels, comme des motifs mimétiques de pathogènes étrangers et contribuent ainsi à perpétuer une activation permanente de cellules T, principalement celles de type CD4⁺. Cependant, alors que les anticorps naturels reconnaissent des

motifs lipidiques oxydés [22], les TCR exprimés par les CD4⁺ reconnaissent essentiellement les motifs antigéniques issus des fragments d'apoB liés à des produits de peroxydation lipidique (MDA, 4-HNA) [28]. Des molécules de surface co-stimulatrices présentes sur chacune de ces cellules sont indispensables à l'activation des lymphocytes T. En présence de cytokines spécifiques, la ligandation des TCR avec les molécules présentées par les CPA et avec les molécules co-stimulatrices orientent les cellules T vers soit le phénotype Type 1 helper (Th1) caractérisé par la production de l'IFN γ et l'IL-2 et impliqué dans l'immunité cellulaire, soit le phénotype Type 2 helper (Th2) caractérisé par la production de l'IL-4, l'IL-5, l'IL-10 et l'IL-13 et impliqué dans la production d'anticorps par les lymphocytes B. Les cellules CD4⁺ qui sont les plus largement représentées dans la lésion, possèdent un phénotype de type Th1 et sont athérogènes puisque leur transfert chez la souris apoE^{-/-} aggrave l'athérosclérose [29]. Secondairement, certaines cytokines pro-inflammatoires comme le TNF α ou l'IL-1 activent dans le macrophage et les cellules vasculaires leur propre production et celle d'autres cytokines proinflammatoires que l'on trouve dans la plaque, et modifient également la production de facteurs qui contribuent à altérer l'hémostase (FT, PAI-1), la réactivité vasculaire (NO, endothéline), la perméabilité endothéliale, la stabilité de la plaque (MMP, collagène) et le statut inflammatoire (chémoattractants, molécules d'adhésion, facteurs de croissance, etc.). L'IFN γ inhibe la prolifération des cellules endothéliales et la production de collagène et active la production de cytokines inflammatoires et de facteurs athérogènes dans le macrophage. Des cytokines anti-inflammatoires comme l'IL-10 et le TGF β sont également produites dans la paroi et modulent la réponse Th1/Th2 vers un phénotype anti-inflammatoire et athéroprotecteur.

Bien que la réponse Th1 semble être associée à la progression de la plaque [29, 30], certaines cytokines de type Th2 comme l'IL-10 et l'IL-4 peuvent exercer des effets pro-athérogènes. La catégorisation en pro- et anti-athérogène des réponses Th1 et Th2 ne reflète donc pas la complexité des mécanismes immunitaires mis en jeu dans le développement de la plaque. Et c'est plutôt vers la compréhension des causes de la dysrégulation des réponses Th1/Th2 que s'orientent les recherches actuelles. Pour faire face aux nombreux agents pathogènes, l'immunité acquise développe un répertoire très étendu et spécifique de population clonale de cellules T. Cette spécificité présente néanmoins un risque : celui de développer de manière incontrôlée des lymphocytes T auto-réactifs contre des auto-antigènes modifiés et

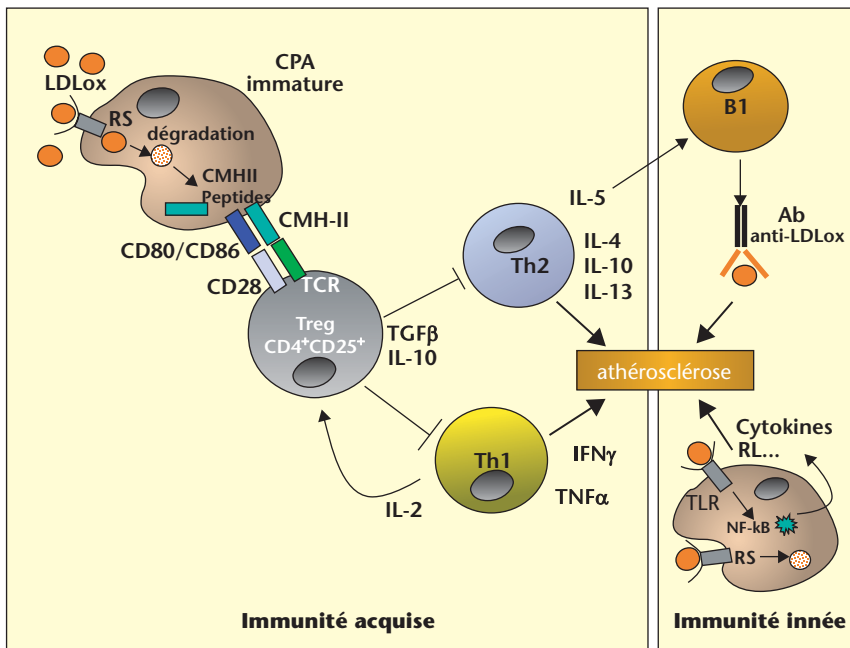


Figure 3. Immunité innée et acquise et inflammation dans l'athérosclérose (adapté de A. Tedgui et Z. Mallat, *Physiol Rev* 2006). Les LDLox déclenchent les réactions immunitaires innées et acquises respectivement à travers la production d'anticorps naturels et l'activation des macrophages d'une part, et la mobilisation des Treg par leur interaction avec les CPA (cellules dendritiques et macrophages essentiellement), d'autre part. Les CPA trafiquent entre la paroi où elles rencontrent les LDLox, et les tissus lymphoïdes où elles participent à la maintenance des Treg. Les CPA immatures ayant internalisé les LDLox présentent les antigènes aux Treg qui à travers la production d'IL-2 et de cytokines immunosuppressives contrôlent la réponse Th1/Th2 : c'est la tolérance immunitaire. En situation pathologique, à la suite d'un trafic permanent entre paroi et tissus lymphoïdes, les CPA deviennent matures interagissent avec les cellules T CD4+ (interaction non montrée ici) ce qui modifie la réponse Th1/Th2 (libération de cytokines) que tentent de contrôler les Treg par la production de TGFβ et d'IL-10 et d'IL-5. C'est probablement la perte de ce contrôle qui conduit à l'exacerbation de la réaction inflammatoire dans la paroi.

d'entraîner de ce fait une pathologie de type auto-immune. Pour éviter cela, l'organisme a mis en place les cellules T régulatrices (Treg) qui suppriment l'activation immunitaire exacerbée et maintiennent la tolérance immunitaire. Ces Treg sont essentiellement CD4⁺ et expriment le CD25 qui est l'isoforme alpha du récepteur de l'IL-2. La molécule co-stimulatrice CD28, portée par les Treg, en se liant à une sous-population de CPA par l'intermédiaire du complexe CD80/CD86, contribue à activer l'expression du facteur de transcription Foxp3 essentiel au développement des Treg. Ces interactions déclenchent également la production d'IL-2 qui participe à la survie des Treg [31, 32], et de l'IL-10 et du TGFβ qui exercent une fonction immuno-suppressive régulatrice sur la réponse Th1/Th2. De façon intéressante, la capacité des Treg à protéger de l'athérosclérose à travers la modulation de la réaction immuno-inflammatoire par ces cytokines a été récemment mise en évidence [33, 34]. Cependant, les mécanismes à la base de la perte du contrôle de la tolérance immunitaire dans la plaque ne sont pas encore élucidés.

D'autres acteurs importants de l'inflammation dans la plaque

Les phospholipases A₂ (PLA₂)

Les PLA₂ catalysent le clivage des acides gras insaturés placés en position sn-2 sur les phosphatidylcholines (PC) et libèrent de ce fait un lysoPC. Lorsque l'acide gras est peroxydé, ce sont deux médiateurs biologiquement actifs qui sont libérés. Il existe trois types principaux de PLA₂. La PLA₂ associée aux lipoprotéines (Lp-PLA₂) initialement décrite sous le nom de *platelet-activating factor acetylhydrolase*, la PLA₂ sécrétée IIa (sPLA₂) et la PLA₂ cytosolique (cPLA₂). La Lp-PLA₂ après être sécrétée, est transportée principalement par les LDL, liée à l'apoB. Elle est sécrétée par le macrophage, les cellules T, et les mastocytes, faisant de cette enzyme un acteur de la réaction immuno-inflammatoire. La sPLA₂ est produite également par les cellules immunitaires. La Lp-PLA₂ et la sPLA₂ sont fortement exprimées dans les lésions d'athérosclérose. Certaines études les montrent associées avec le risque cardiovasculaire chez l'homme [35-37]. Les médiateurs

libérés par ces enzymes étant plus diffusibles que le phospholipide oxydé intégré dans une structure lipoprotéique, on peut penser que ces PLA₂ sont pro-athérogènes, mais en revanche, en éliminant les acides gras peroxydés de ces structures, elles exerceraient un effet anti-oxydant, donc protecteur [38, 39]. Ceci souligne à nouveau que, pour une molécule donnée, un subtil équilibre existe entre ses propriétés pro- et anti-inflammatoires.

La cPLA₂ intervient de concert avec la 5-lipoxygénase (5-LO). La 5-LO métabolise l'acide arachidonique issu du clivage des phospholipides par la cPLA₂ en différents types de leucotriènes (LT). Lors de la migration des cellules immunitaires vers les sites inflammatoires, la cPLA₂ et la 5-LO quittent le compartiment cytosolique pour s'associer à la membrane nucléaire où est présente la protéine FLAP qui est indispensable à l'activité de la 5-LO. Les LT sont des médiateurs importants de l'inflammation. Ils activent par exemple le chimiotactisme des lymphocytes T. Sur le plan épidémiologique, des variants génétiques de la protéine FLAP sont associés à des niveaux plus élevés de LTB₄ et prédisposent à un risque accru de l'infarctus du myocarde et d'accident vasculaire cérébral [40]. Le rôle pathogène de la 5-LO dans l'athérosclérose a été découvert grâce aux approches génétiques (QTL, quantitative trait locus) chez la souris [41]. Chez l'homme, l'expression de la 5-LO semble associée à l'index de stabilité de la plaque [42].

Les protéases et leurs inhibiteurs

Les MMP, les TIMP et le PAI-1

Les MMP comprennent différents sous-groupes : les collagénases (MMP-1, 8 et 13) les gélatinases (MMP-2 et 9) les stromelysines (MMP-3, 10, 11, 7) et les « membrane-type » MMP (MT-MMP1,2,3,4). L'activité des MMP est négativement régulée par les TIMP, actuellement au nombre de 4. Les MMP en dégradant la matrice extracellulaire péricellulaire dégagent un espace de migration pour la cellule. L'expression des MMP est sous la dépendance de médiateurs pro-inflammatoires comme le TNFα, l'IL-1, les radicaux libres et les LDLox. La perte de l'équilibre entre TIMP et MMP est un élément important de la dysrégulation de leur activité. Le rôle des MMP dans l'athérosclérose est objectivé par leur implication dans le remodelage vasculaire [43] en catalysant la dégradation de la matrice et en favorisant la migration des CML. Cette dualité d'effets pourrait expliquer que certaines MMP soient pro-athérotrombotiques et d'autres protectrices [44], ce que confirme une étude récente montrant que l'inhibition globale des MMP n'apporte pas de bénéfices réels sur la progression de la plaque et ne change pas les paramètres de sa stabilité [45].

Le système plasminogène/plasmine régule non seulement l'hémostase mais aussi l'activité protéolytique tissulaire. Le plasminogène est converti en plasmine sous l'influence de deux activateurs : le t-PA et l'uPA. La plasmine digère le caillot de fibrine. L'activité de l'uPA et du t-PA est négativement contrôlée par le PAI-1. En s'opposant à la fibrinolyse, le PAI-1 est donc un facteur pro-thrombotique. Des taux élevés de PAI-1 sont prédictifs de récurrences d'événements coronaires [46] et sont observés chez l'insulino-résistant obèse chez qui le risque cardiovasculaire est augmenté [47]. L'expression du PAI-1, fortement induite par les cytokines pro-inflammatoires, est importante dans les lésions d'athérosclérose, et son rôle dans la progression de la plaque, bien que débattu [48-52], semble cependant délétère de par l'accumulation intra- et extravasculaire de fibrine qu'il provoque.

Les ADAM

Les ADAM (*A Disintegrin And Metalloproteinase*) sont des protéases transmembranaires qui appartiennent à une famille particulière de metalloprotéinases (35 décrites à ce jour). La plus étudiée dans ce domaine est la *TNF Alpha Converting Enzyme* (TACE) ou ADAM17 puisqu'elle a été découverte comme l'ADAM clivant la forme transmembranaire du TNF α en TNF α soluble [53]. L'inhibiteur endogène de TACE est le TIMP-3. Depuis la découverte de TACE, plus d'une trentaine de protéines transmembranaires, substrats potentiels de TACE, ont été décrites, dont les récepteurs RI et RII du TNF, le CD40, le récepteur à l'IL-6, le LDL-R, VCAM-1 et le TGF α , ce qui fait de TACE un acteur déterminant dans le contrôle de l'inflammation [54], plus particulièrement dans le contexte de l'athérosclérose [55, 56].

Conclusion, perspectives thérapeutiques

L'athérosclérose peut être considérée comme l'exacerbation et la dysrégulation de la réaction immunitaire innée et acquise en réponse à une stimulation antigénique persistante initialement provoquée par les LDLox, mais aussi par d'autres néo-antigènes ultérieurement produits au sein de la plaque. Cette dysrégulation est à l'origine de la réaction inflammatoire responsable de l'athérome, de la dysfonction endothéliale et de la thrombose. Les facteurs de risque environnementaux des MCV (apports alimentaires déséquilibrés, tabagisme, obésité, syndrome métabolique, diabète de type 2) déjà bien identifiés dans les sociétés industrialisées, émergent dans les pays en fort développement. La thérapeutique médicale a considérablement progressé ces vingt dernières années, en particulier avec l'apparition des statines qui, outre leur action

hypocholestérolémiante indiscutable, exercent des effets anti-inflammatoires bénéfiques sur la fonction vasculaire [57]. Cependant, la réduction des événements cardiovasculaires ne dépasse pas 30-35 %, et d'autres pistes préventives et thérapeutiques restent à explorer. Les stratégies anti-oxydantes de même que les antibiotiques n'ont pas apporté de protection significative.

La prévention est donc de mise. Des efforts importants sur les aspects quantitatif et qualitatif des apports alimentaires doivent être menés avec insistance par tous les acteurs de la société (politiques, économistes, éducation, industries agro-alimentaires). À côté de ces efforts, des pistes audacieuses de recherche en prévention sont suivies comme celle de la vaccination. Dès 1995, les premiers essais de stimulation de l'immunité humorale ont été réalisés chez le lapin, montrant une réduction de la progression des lésions [25]. Cet effet protecteur a depuis été confirmé dans des modèles murins [58]. Le rôle bénéfique de l'IL-5, établissant le lien entre immunité innée et acquise, est mis en avant dans ces modèles [26]. Une autre approche consiste à mieux contrôler la tolérance immunitaire par les Treg où des résultats prometteurs ont déjà été obtenus chez la souris [34]. D'autres néo-épitopes que ceux générés par les LDLox existent (HSP90, cellules apoptotiques). Le bon antigène-candidat, dont la nature est probablement dépendante de l'avancée de la plaque et du site où elle se forme, conditionnera l'efficacité préventive du (ou des) vaccin(s).

RÉFÉRENCES

- ROSS R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993 ; 362 : 801-9.
- LIBBY P, RIDKER PM, MASERI A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002 ; 105 : 1135-43.
- BINDER CJ, SHAW PX, CHANG M-K, *et al.* The role of natural antibodies in atherogenesis. *J Lipid Res* 2005 ; (R500005-JLR200).
- HANSSON GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005 ; 352 : 1685-95.
- GROYER E, CALIGIURI G, LASCHET-KHALLOU J, NICOLETTI A. Immunological aspects of atherosclerosis. *Presse Med* 2006 ; 35 : 475-86.
- TEDGUI A, MALLAT Z. Cytokines in atherosclerosis: pathogenic and regulatory pathways. *Physiol Rev* 2006 ; 86 : 515-81.
- ARNAL J, GOURDY P, ELHAGE R, *et al.* Estrogens and atherosclerosis. *Eur J Endocrinol* 2004 ; 150 : 113-7.

- CHARO IF, TAUBMAN MB. Chemokines in the pathogenesis of vascular disease. *Circ Res* 2004 ; 95 : 858-66.
- VANDERLAAN PA, REARDON CA. Thematic review series: The immune system and atherogenesis. The unusual suspects: an overview of the minor leukocyte populations in atherosclerosis. *J Lipid Res* 2005 ; 46 : 829-38.
- ANGLES-CANO E, DIAZ ADLP, LOYAU S. Inhibition of fibrinolysis by lipoprotein(a). *Ann N Y Acad Sci* 2001 ; 936 : 261-75.
- STAELS B. PPARgamma and atherosclerosis. *Curr Med Res Opin* 2005 ; 21 : S13-S20.
- BASTA G, SCHMIDT AM, DE CATERINA R. Advanced glycation end products and vascular inflammation: implications for accelerated atherosclerosis in diabetes. *Cardiovasc Res* 2004 ; 63 : 582-92.
- BOULANGER CM, AMABILE N, TEDGUI A. Circulating Microparticles: A potential prognostic marker for atherosclerotic vascular disease. *Hypertension* 2006 ; 48 : 180-6.
- NAPOLI C, DE NIGRIS F, WELCH JS, *et al.* Maternal hypercholesterolemia during pregnancy promotes early atherogenesis in LDL receptor-deficient mice and alters aortic gene expression determined by microarray. *Circulation* 2002 ; 105 : 1360-7.
- SKALEN K, GUSTAFSSON M, RYDBERG EK, *et al.* Subendothelial retention of atherogenic lipoproteins in early atherosclerosis. *Nature* 2002 ; 417 : 750-4.
- STEINBERG D, PARTHASARATHY S, CAREW TE, KHOO JC, WITZTUM JL. Beyond cholesterol. Modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. *N Engl J Med* 1989 ; 320 : 915-24.
- VAN BERKEL TJ, OUT R, HOEKSTRA M, KUIPER J, BIESSEN E, VAN ECK M. Scavenger receptors: friend or foe in atherosclerosis? *Curr Opin Lipidol* 2005 ; 16 : 525-35.
- VAN ECK M, PENNINGNS M, HOEKSTRA M, OUT R, VAN BERKEL TJ. Scavenger receptor BI and ATP-binding cassette transporter A1 in reverse cholesterol transport and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 2005 ; 16 : 307-15.
- MOORE KJ, KUNJATHOOR VV, KOEHN SL, *et al.* Loss of receptor-mediated lipid uptake via scavenger receptor A or CD36 pathways does not ameliorate atherosclerosis in hyperlipidemic mice. *J Clin Invest* 2005 ; 115 : 2192-201.
- DE KLEIJN D, PASTERKAMP G. Toll-like receptors in cardiovascular diseases. *Cardiovasc Res* 2003 ; 60 : 58-67.
- JANEWAY JR. CA, MEDZHITOV R. Innate immune recognition. *Annu Rev Immunol* 2002 ; 20 : 197-216.
- SHAW PX, HORKKO S, CHANG M-K, *et al.* Natural antibodies with the T15 idiotype may act in atherosclerosis, apoptotic clearance, and protective immunity. *J Clin Invest* 2000 ; 105 : 1731-40.

23. PALINSKI W, ORD VA, PLUMP AS, BRESLOW JL, STEINBERG D, WITZTUM JL. ApoE-deficient mice are a model of lipoprotein oxidation in atherogenesis. Demonstration of oxidation-specific epitopes in lesions and high titers of autoantibodies to malondialdehyde-lysine in serum. *Arterioscler Thromb* 1994 ; 14 : 605-16.
24. SALONEN JT, YLA-HERTTUALA S, YAMAMOTO R, *et al.* Autoantibody against oxidized LDL and progression of carotid atherosclerosis. *Lancet* 1992 ; 339 : 883-7.
25. PALINSKI W, MILLER E, WITZTUM J. Immunization of Low Density Lipoprotein (LDL) Receptor-Deficient Rabbits with Homologous Malondialdehyde-Modified LDL Reduces Atherogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995 ; 92 : 821-5.
26. BINDER CJ, HARTVIGSEN K, CHANG M-K, *et al.* IL-5 links adaptive and natural immunity specific for epitopes of oxidized LDL and protects from atherosclerosis. *J Clin Invest* 2004 ; 114 : 427-37.
27. NICOLETTI AC, IÖRNBORG I, KODAMA T, STEMME S, HANSSON GK. The macrophage scavenger receptor type A directs modified proteins to antigen presentation. *Eur J Immunol* 1999 ; 29 : 512-21.
28. STEMME S, FABER B, HOLM J, WIKLUND O, WITZTUM J, HANSSON G. T Lymphocytes from Human Atherosclerotic Plaques Recognize Oxidized Low Density Lipoprotein. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995 ; 92 : 3893-7.
29. ZHOU X, NICOLETTI A, ELHAGE R, HANSSON GK. Transfer of CD4+ T Cells Aggravates Atherosclerosis in Immunodeficient Apolipoprotein E Knockout Mice. *Circulation* 2000 ; 102 : 2919-22.
30. BUONO C, BINDER CJ, STAVRAKIS G, WITZTUM JL, GLIMCHER LH, LICHTMAN AH. T-bet deficiency reduces atherosclerosis and alters plaque antigen-specific immune responses. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005 ; 102 : 1596-601.
31. MALEK TR. The main function of IL-2 is to promote the development of T regulatory cells. *J Leukoc Biol* 2003 ; 74 : 961-5.
32. SAKAGUCHI S. Naturally arising Foxp3-expressing CD25+CD4+ regulatory T cells in immunological tolerance to self and non-self. *Nat Immunol* 2005 ; 6 : 345-52.
33. MALLAT Z, GOJOVA A, BRUN V, *et al.* Induction of a regulatory T cell type 1 response reduces the development of atherosclerosis in apolipoprotein e- knockout mice. *Circulation* 2003 ; 108 : 1232-7.
34. AIT-OUFELLA H, SALOMON BL, POTTEAUX S, *et al.* Natural regulatory T cells control the development of atherosclerosis in mice. *Nat Med* 2006 ; 12 : 178-80.
35. OEI H-HS, VAN DER MEER IM, HOFMAN A, *et al.* Lipoprotein-associated phospholipase A2 activity is associated with risk of coronary heart disease and ischemic stroke: the Rotterdam study. *Circulation* 2005 ; 111 : 570-5.
36. PACKARD CJ, O'REILLY DSJ, CASLAKE MJ, *et al.* Lipoprotein-associated phospholipase A2 as an independent predictor of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2000 ; 343 : 1148-55.
37. MALLAT Z, STEG PG, BENESSIONO J, *et al.* Circulating secretory phospholipase A2 activity predicts recurrent events in patients with severe acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2005 ; 46 : 1249-57.
38. QUARCK R, DE GEEST B, STENGEL D, *et al.* Adenovirus-mediated gene transfer of human platelet-activating factor-acetylhydrolase prevents injury-induced neointima formation and reduces spontaneous atherosclerosis in apolipoprotein e-deficient mice. *Circulation* 2001 ; 103 : 2495-500.
39. MENSCHIKOWSKI M, HAGELGANS A, SIEGERT G. Secretory phospholipase A2 of group IIA: Is it an offensive or a defensive player during atherosclerosis and other inflammatory diseases? *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2006 ; 79 : 1-33.
40. HELGADOTTIR A, MANOLESCU A, THORLEIFSSON G, *et al.* The gene encoding 5-lipoxygenase activating protein confers risk of myocardial infarction and stroke. 2004 ; 36 : 233-9.
41. MEHRABIAN M, WONG J, WANG X, *et al.* Genetic locus in mice that blocks development of atherosclerosis despite extreme hyperlipidemia. *Circ Res* 2001 ; 89 : 125-30.
42. CIPOLLONE F, MEZZETTI A, FAZIA ML, *et al.* Association between 5-lipoxygenase expression and plaque instability in humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005 ; 25 : 1665-70.
43. LIJNEN HR. Plasmin and matrix metalloproteinases in vascular remodeling. *Thromb Haemost* 2001 ; 86 : 324-33.
44. JOHNSON JL, GEORGE SJ, NEWBY AC, JACKSON CL. Divergent effects of matrix metalloproteinases 3, 7, 9, and 12 on atherosclerotic plaque stability in mouse brachiocephalic arteries. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005 ; 102 : 15575-80.
45. JOHNSON JL, FRITSCHÉ-DANIELSON R, BEHRENDT M, *et al.* Effect of broad-spectrum matrix metalloproteinase inhibition on atherosclerotic plaque stability. *Cardiovasc Res* 2006 ; 71 : 86-595.
46. HAMSTEN A, DE FAIRE U, WALLDIUS G, *et al.* Plasminogen activator inhibitor in plasma: risk factor for recurrent myocardial infarction. *Lancet* 1987 ; 2 : 3-9.
47. JUHAN-VAGUE IALESSI MCMAVRI A, MORANGE PE. Plasminogen activator inhibitor-1, inflammation, obesity, insulin resistance and vascular risk. *J Thromb Haemost* 2003 ; 1 : 1575-9.
48. SJOLAND H, EITZMAN DT, GORDON D, WESTRICK R, NABEL EG, GINSBURG D. Atherosclerosis progression in LDL receptor-deficient and apolipoprotein e-deficient mice is independent of genetic alterations in plasminogen activator inhibitor-1. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000 ; 20 : 846-52.
49. EITZMAN DT, WESTRICK RJ, XU Z, TYSON J, GINSBURG D. Plasminogen activator inhibitor-1 deficiency protects against atherosclerosis progression in the mouse carotid artery. *Blood* 2000 ; 96 : 4212-5.
50. ZHU Y, FARREHI PM, FAY WP. Plasminogen activator inhibitor type 1 enhances neointima formation after oxidative vascular injury in atherosclerosis-prone mice. *Circulation* 2001 ; 103 : 3105-10.
51. LUTTUN A, LUPU F, STORKEBAUM E, *et al.* Lack of plasminogen activator inhibitor-1 promotes growth and abnormal matrix remodeling of advanced atherosclerotic plaques in apolipoprotein e-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002 ; 22 : 499-505.
52. EREN MPAINTER CAATKINSON JB, DECLERCK PJ, VAUGHAN DE. Age-Dependent Spontaneous coronary arterial thrombosis in transgenic mice that express a stable form of human plasminogen activator inhibitor-1. *Circulation* 2002 ; 106 : 491-6.
53. BLACK RA, RAUCH CT, KOZLOSKY CJ, *et al.* A metalloproteinase disintegrin that releases tumour-necrosis factor- α from cells. *Nature* 1997 ; 385 : 729-33.
54. MEZYK R, BZOWSKA M, BERETA J. Structure and functions of tumor necrosis factor- α converting enzyme. *Acta Biochim Pol* 2003 ; 50 : 625-45.
55. CANAULT M, PEIRETTI F, MUELLER C, *et al.* Exclusive expression of transmembrane TNF-[α] in mice reduces the inflammatory response in early lipid lesions of aortic sinus. *Atherosclerosis* 2004 ; 172 : 211-8.
56. CANAULT M, PEIRETTI F, KOPP F, *et al.* The TNF α converting enzyme (TACE/ADAM17) is expressed in the atherosclerotic lesions of apolipoprotein E-deficient mice : Possible contribution to elevated plasma levels of soluble TNF α receptors. *Atherosclerosis* 2006 ; 187 : 82-91.
57. NALBONE G, BERNOT D, PEIRETTI F, ALESSI MC. Statins : maid-of-all-work in cardiovascular diseases! *Arch Mal Coeur Vaiss* 2003 ; 96 : 207-13.
58. ZHOU X, CALIGIURI G, HAMSTEN A, LEFVERT AK, HANSSON GK. LDL Immunization induces T-cell-dependent antibody formation and protection against atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001 ; 21 : 108-14.