

Athérosclérose et inflammation

Alain Tedgui
Ziad Mallat

Les études expérimentales les plus récentes, associées aux observations anatomo-pathologiques réalisées à partir de plaques d'athérosclérose humaines, permettent d'affirmer aujourd'hui que l'athérosclérose est une maladie inflammatoire chronique des grosses artères à localisation intimale. L'agent d'agression entraînant la réaction inflammatoire est le cholestérol-LDL (lipoprotéines de faible densité) sous une forme oxydée. L'inflammation intervient à tous les stades de l'athérosclérose : formation des stries lipidiques riches en macrophages spumeux, développement des lésions fibro-musculaires contenant des cellules musculaires lisses dans la chape fibreuse, déstabilisation de la plaque par activation des métalloprotéinases matricielles et rupture de la plaque, formation du thrombus occlusif par contact entre le sang circulant et le noyau lipidique contenant du facteur tissulaire et des microparticules apoptotiques procoagulantes, survenue des accidents coronariens aigus.

Les cardiopathies ischémiques et les accidents vasculaires cérébraux constituent l'une des premières causes de mortalité dans le monde (respectivement 7,2 et 4,6 millions de décès en 1997 sur un total mondial de 52,2 millions de décès selon le rapport de l'OMS de 1998). Leur prévalence devrait croître dans les prochaines années, principalement en raison de l'adoption de modes de vie « occidentaux », comportant des facteurs de risque inhérents. Les accidents ischémiques aigus sont, dans la majorité des cas, la traduction clinique de la maladie athéromateuse, consécutifs à une rupture ou à une érosion de la plaque d'athérosclérose et à la formation d'un thrombus obstruant la lumière vasculaire.

Formation de la plaque d'athérosclérose

Le xx^e siècle a été dominé par deux grands courants de pensée concernant la pathogénie et l'étiologie de l'athérosclérose. Au début du siècle, les travaux d'Anitschkow et Chaladow (1913) mirent en évidence le rôle du cholestérol dans l'athérosclérose expérimentale, donnant naissance à l'hypothèse selon laquelle l'infiltration lipidique est le facteur déclenchant la formation de la plaque, ce que plus personne ne conteste aujourd'hui. Plus tard, une deuxième théorie, dite de la « réponse à l'effraction endothéliale » [1], selon laquelle une lésion de l'endothélium serait le *primum movens* de l'athérosclérose, fut développée par Russell

ADRESSE

A. Tedgui, Z. Mallat: Inserm U. 541, Biologie et physiologie moléculaire du vaisseau, Hôpital Lariboisière, 41, boulevard de la Chapelle, 75475 Paris Cedex 10, France.

Ross. Après mise à nu de la matrice conjonctive sous-endothéliale, les plaquettes adhèrent à la lésion puis, une fois activées, libèrent un facteur mitogène, le *platelet-derived growth factor* (PDGF). Celui-ci favoriserait alors la prolifération des cellules musculaires lisses (CML) dans l'intima. Les lipides s'accumuleraient dans les CML en prolifération, qui se transformeraient en cellules spumeuses. Or, cette conception de l'athérosclérose s'est avérée totalement inexacte. Aucun processus de dégénérescence, de rupture ou de desquamation endothéliale pouvant être à l'origine du processus athérosclérotique n'a jamais pu être mis en évidence [2]. Bien au contraire, après destruction volontaire de l'endothélium, les plaques d'athérosclérose se développent de préférence dans les zones où le revêtement endothélial est nouvellement reformé [3]. L'endothélium conserve son intégrité structurale au cours du développement de l'athérosclérose, mais il présente un état d'activation inflammatoire favorisant le recrutement des monocytes et des lymphocytes circulants. De plus, les plaquettes n'interviennent pas dans la genèse de la plaque. Elles participent, en partie, à la formation du thrombus fibrino-plaquettaire après rupture ou érosion de la plaque, entraînant la survenue d'un syn-

drome coronarien aigu. Enfin, la prolifération des CML n'est en rien délétère; elle constitue une étape essentielle de la réparation tissulaire [4]. Les CML assurent la stabilité de la plaque d'athérosclérose: les plaques riches en CML et en collagène, et pauvres en macrophages, sont cliniquement silencieuses [5]. Les études expérimentales les plus récentes, associées aux observations anatomo-pathologiques faites sur des plaques d'athérosclérose humaines, permettent d'affirmer aujourd'hui que l'athérosclérose est une maladie inflammatoire chronique des grosses artères à localisation intimale [6], et que l'agent d'agression entraînant la réaction inflammatoire est le cholestérol-LDL (lipoprotéines de faible densité) sous une forme oxydée.

La pénétration des LDL dans la paroi: étape essentielle de la formation de la plaque

Les LDL interviennent au cours des toutes premières étapes du processus athérosclérotique. Elles s'accumulent dans l'espace sous-endothélial, déclenchant ainsi le recrutement et l'infiltration de monocytes circulants dans l'intima, conduisant à la constitution de stries graisseuses, dites « stries lipidiques », à la surface lumi-

nale. Dans les stries lipidiques déjà visibles chez des fœtus portés par des mères hypercholestérolémiques, la présence de macrophages est toujours associée à celle de LDL oxydées, alors que les lésions riches en LDL natives, non oxydées, sont exemptes de macrophages [7]. Il est ainsi possible d'établir la chronologie des premiers événements de l'athérosclérose: (1) infiltration lipidique; (2) modifications oxydatives des LDL; (3) recrutement monocytaire (*figure 1*).

L'oxydation des LDL est une étape essentielle du processus athérosclérotique [8]. Elle se produit majoritairement *in situ*, dans la paroi. On ne retrouve en effet que de très faibles quantités de LDL oxydées circulantes alors qu'elles sont présentes en abondance dans la plaque athérosclérotique [9].

L'oxydation des LDL peut être provoquée chimiquement *in vitro* (par exemple par incubation de LDL natives en présence de malondialdéhyde, de radicaux libres ou d'extraits de fumée de cigarette). Les LDL peuvent être oxydées au contact des cellules endothéliales, des cellules musculaires lisses ou des macrophages [10]. Schématiquement les étapes de l'oxydation des LDL comportent [11]:

- le démarrage du mécanisme qui se traduit par une peroxydation à la surface de la LDL. Cette peroxydation est au départ limitée et peut être induite par tous les facteurs cités précédemment;

- la propagation du phénomène dépend de la phospholipase A2. La LDL possède une activité phospholipase A2, et après peroxydation lipidique de quelques fragments, cette activité provoque une amplification de la peroxydation, conduisant à une fragmentation des acides gras polyinsaturés et à la production d'aldéhyde et de cétone. Les cétones sont éliminées mais les aldéhydes se lient aux résidus lysine de l'apolipoprotéine B, le ligand du récepteur des LDL. Une modification conformationnelle de l'apo B s'ensuit, entraînant une perte de la reconnaissance par le récepteur des LDL natives, mais lui conférant la capacité de se lier aux récepteurs *scavenger*.

L'oxydation des LDL par les cellules endothéliales, et non par les cellules musculaires lisses ou par les macro-

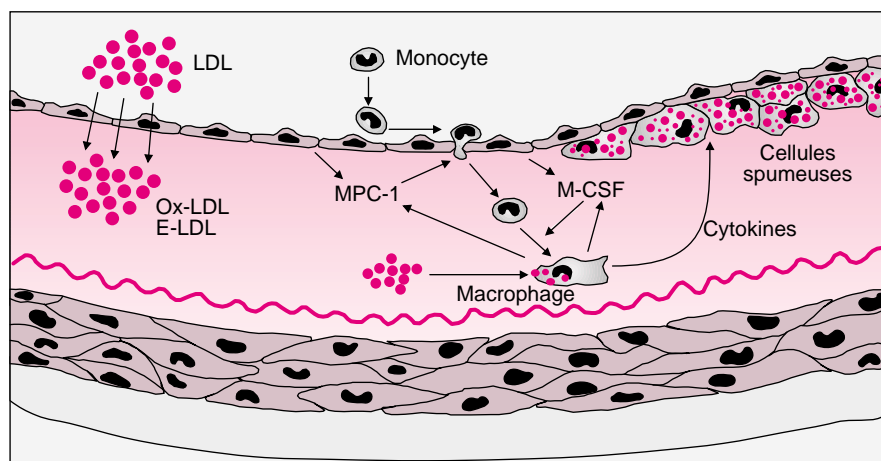


Figure 1. Représentation schématique des différentes étapes de la formation de la strie lipidique. 1. Pénétration et accumulation des LDL dans l'intima. 2. Oxydation des LDL (Ox-LDL) et modifications enzymatiques (E-LDL). 3. Recrutement, margination et diapédèse des monocytes-macrophages. 4. Captage des LDL modifiées par les macrophages par l'intermédiaire des récepteurs « éboueurs » (scavenger) et transformation des macrophages en cellules spumeuses.

phages, nécessite le contact entre LDL et cellules. La production cellulaire de radicaux libres pourrait être à l'origine de l'oxydation des LDL [10].

Par ailleurs, les LDL immobilisées dans la matrice extracellulaire sous-endothéliale peuvent subir une attaque enzymatique, avec production de particules de LDL non oxydées, de 10 à 200 nm de diamètre, capables d'activer le complément et d'induire une réponse inflammatoire au niveau des cellules vasculaires et des macrophages [12, 13].

Recrutement des monocytes-macrophages et formation des cellules spumeuses

Une fois les LDL séquestrées dans l'intima, les monocytes circulants s'immobilisent à la surface de l'endothélium, le traversent, puis sont activés en macrophages au contact des protéines de la matrice extracellulaire (*figure 1*). L'adhérence des monocytes à l'endothélium implique la liaison de molécules de structure, VCAM-1 ou ICAM-1, exprimées à la surface endothéliale, à des ligands de la famille des intégrines présents sur la membrane des leucocytes [respectivement VLA-4 ($\alpha 4\beta 2$) et LFA-1 ($\alpha L\beta 2$, CD11a/CD18)]. Ces molécules sont peu, ou pas, exprimées à la surface d'un endothélium normal, mais leur expression peut être induite par les LDL oxydées [14] ou par les cytokines proinflammatoires [*tumor necrosis factor* (TNF α), interleukine (IL)-1]. Les LDL oxydées représentent très probablement l'agent de stimulation primaire intervenant dans l'activation des cellules endothéliales, alors que les cytokines inflammatoires exprimées ensuite par les cellules de la plaque interviennent comme des facteurs d'amplification et de pérennisation de l'activation endothéliale. Des travaux récents semblent indiquer que la réponse inflammatoire de l'endothélium aux LDL oxydées est génétiquement déterminée [15]. Cette découverte est fondée sur l'utilisation de souris C57Bl/6 ou C3H, dont les fonds génétiques diffèrent, et pour lesquelles les différences de susceptibilité à l'athérosclérose en réponse à

un régime athérogène sont connues. Les souris C3H sont en effet résistantes alors que les souris C57Bl/6 sont sensibles. On a longtemps pensé que cette différence était due au fait que le régime athérogène entraîne une baisse significative des niveaux plasmatiques de HDL chez les souris C57Bl/6, mais pas chez les souris C3H [16]. Cette interprétation n'est toutefois pas suffisante pour expliquer la différence entre les deux souches. En effet, lorsque les souris C3H, résistantes à l'athérosclérose, sont croisées avec des souris déficientes pour l'apolipoprotéine E (*apoE*^{-/-}), leur niveau de cholestérol plasmatique augmente considérablement et atteint des taux identiques, voire supérieurs, à ceux des souris *apoE*^{-/-} sur fond C57Bl/6, alors que le taux de HDL est équivalent entre les deux souches. Cependant, leur résistance à l'athérosclérose demeure inchangée [15]. Il ne s'agit pas non plus d'une différence de sensibilité des monocytes, puisque la transplantation de cellules de moelle osseuse de souris C57Bl/6 sensibles à des souris C3H résistantes ne modifie pas la résistance de ces dernières. En revanche, les cellules endothéliales de souris C3H ne sont pratiquement pas activées en présence de LDL oxydées, alors que les cellules de souris C57Bl/6 expriment fortement le facteur hématopoïétique M-CSF (*monocyte colony stimulating factor*), la chimiokine MCP-1 et la molécule d'adhérence VCAM-1.

Le monocyte adhérent pénètre dans l'intima à travers les jonctions inter-endothéliales sous l'effet de facteurs chimiotactiques, dont le MCP-1 (*monocyte chemotactic protein-1*), fortement exprimé par les macrophages et les CML dans la plaque d'athérosclérose humaine. Son rôle dans l'athérogenèse a été démontré chez des souris déficientes pour MCP-1 [17] ou pour CCR2, le récepteur de MCP-1 [18]: ces animaux ne développent quasiment plus de lésions athéroscléreuses.

Pour se transformer en cellules spumeuses, les macrophages captent et internalisent de grandes quantités de LDL oxydées par l'intermédiaire de récepteurs dits «éboueurs» (*scavenger*) (SR-AI, SR-AII, CD36, CD68) qui, à l'inverse du récepteur classique des LDL normales (récepteur de

Brown/Goldstein), ne sont pas sous le contrôle négatif du contenu intracellulaire en cholestérol [19]. L'importance du récepteur scavenger SR-A dans l'athérosclérose a été soulignée par des expériences chez la souris *apoE*^{-/-} déficiente pour les récepteurs SR-A, qui développent nettement moins de lésions athéroscléreuses que les souris *apoE*^{-/-} dotées de récepteurs normaux [20]. Les monocytes/macrophages présents dans la plaque ont la capacité de s'y multiplier. Le M-CSF, facteur hématopoïétique de différenciation et de prolifération des monocytes, est produit localement par les cellules endothéliales et les CML de la plaque d'athérosclérose humaine, et contribue au processus athéroscléreux. La multiplication et la différenciation des monocytes/macrophages dans la plaque est d'une importance capitale dans l'athérogenèse, comme en témoigne l'absence quasi totale de lésions athéroscléreuses chez les souris *apoE*^{-/-} déficientes en M-CSF [21, 22]. On peut donc penser que les macrophages, qui pénètrent dans la paroi pour épurer l'intima de la surcharge en cholestérol, entretiennent un cercle vicieux en activant les cellules endothéliales et en augmentant la perméabilité aux LDL, par le biais de la production de cytokines proinflammatoires.

Médiateurs pro-inflammatoires

Les macrophages et les lymphocytes infiltrant la lésion athéroscléreuse entretiennent une réaction inflammatoire chronique. Cette réaction fait intervenir des médiateurs solubles, les cytokines, d'origine mixte, leucocytaire et vasculaire, ainsi que les molécules immunorégulatrices membranaires CD40/CD40L (ligand du CD40) [23]. Un grand nombre de cytokines pro-inflammatoires sont présentes dans la plaque athéroscléreuse, telles que TNF α , IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, oncostatine-M, interféron (IFN)- γ . Elles peuvent, d'une part, provoquer le recrutement des monocytes en stimulant la libération de la chimiokine MCP-1, par les cellules de la plaque et, d'autre part, favoriser leur adhérence à l'endothélium en induisant l'expression des molécules d'adhé-

rence VCAM-1 et ICAM-1 par les cellules endothéliales (figure 2). Les cytokines peuvent par ailleurs moduler l'activité des CML (figure 3). La production des collagènes de type I et III par les CML est fortement inhibée par l'IFN γ [24]. De plus, l'IL-1 et le TNF α induisent l'expression de

métalloprotéinases (*matrix metalloproteinases*, MMP) dans les CML, capables de dégrader les protéines de la matrice extracellulaire. Ces cytokines stimulent l'activité de la MMP-2 exprimée de façon constitutive par les CML, et induisent l'expression d'une autre gélatinase, la MMP-9,

ainsi que de la MMP-3 qui dégrade les protéoglycanes et l'élastine [25]. L'activité des MMP est inhibée par des inhibiteurs tissulaires de métalloprotéinases (*tissue inhibitor of metalloproteinases*, TIMP-1, 2) synthétisés de façon constitutive par les CML. Toutefois, les cytokines IL-1 et TNF α ne modifient guère l'expression des TIMP. On peut donc s'attendre, dans une plaque où l'infiltrat inflammatoire est important, et dans laquelle l'IL-1, le TNF α et l'IFN γ sont exprimés, à une augmentation de MMP sous l'effet de l'IL-1 et du TNF α , et à une diminution de la production des protéines de la matrice extracellulaire sous l'effet de l'IFN γ , sans modification du taux d'expression des TIMP. Cette situation a pour conséquence une dégradation de la matrice extracellulaire et une fragilisation de la chape fibreuse (figure 3). Le rôle de l'IFN γ a été évalué chez la souris *apoE*^{-/-} déficiente pour les récepteurs de l'IFN γ . Ces souris présentent une très nette réduction de la taille des lésions athéroscléroseuses avec une forte augmentation du contenu en collagène, confirmant ainsi l'importance de l'IFN γ comme régulateur négatif de la production des protéines matricielles [26]. Les cytokines pro-inflammatoires de la plaque peuvent aussi intervenir dans les complications thrombotiques associées à l'athérosclérose (figure 2). Les propriétés antithrombotiques des cellules endothéliales sont profondément altérées par l'IL-1 ou le TNF α , qui augmentent l'activité procoagulante de type facteur tissulaire (TF) [27] et suppriment l'activité anticoagulante relayée par le système thrombomoduline-protéine C, en diminuant l'expression de la thrombomoduline [28]. Ces cytokines modifient aussi les propriétés fibrinolytiques des cellules endothéliales en diminuant la production de l'activateur du plasminogène de type tissulaire (tPA) et en augmentant la production de l'inhibiteur du tPA, le PAI-1 [28].

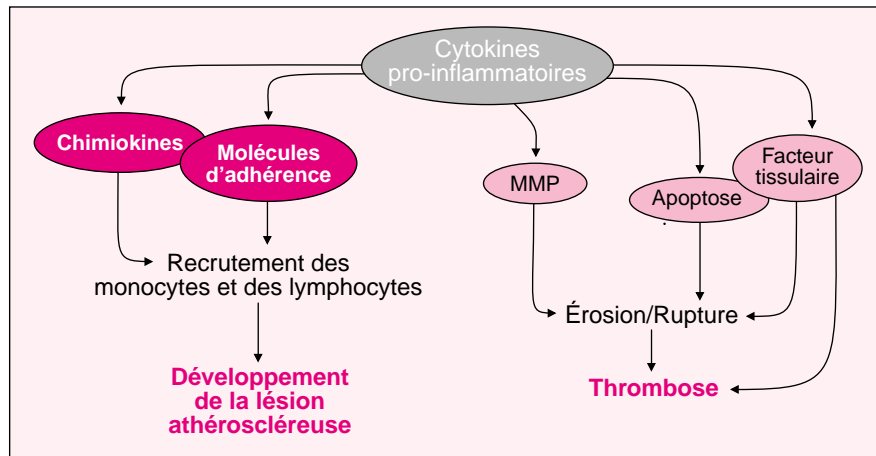


Figure 2. **Rôles pro-athérogènes des cytokines pro-inflammatoires.** Les cytokines pro-inflammatoires peuvent intervenir dans le développement des lésions athéroscléroseuses en stimulant l'expression des chimiokines et des molécules d'adhérence, qui sont essentielles pour le recrutement des monocytes et des lymphocytes dans la plaque. Elles peuvent également participer aux événements plus tardifs de l'athérosclérose, en précipitant la survenue de thrombose après l'érosion ou rupture de la plaque, et l'induction d'un état procoagulant, associé à l'apoptose et à l'expression du facteur tissulaire.

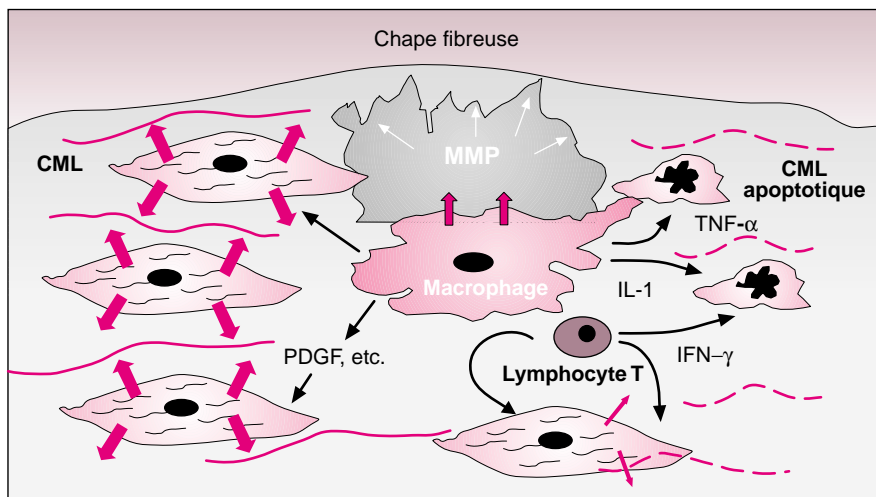


Figure 3. **Interactions entre cellules inflammatoires et cellules musculaires lisses dans la chape fibreuse de la plaque d'athérosclérose.** Sous l'effet de facteurs de croissance sécrétés par les macrophages, les cellules musculaires lisses (CML) se multiplient et synthétisent des fibres de collagène pour constituer une chape fibreuse qui stabilise la plaque d'athérosclérose. Les macrophages libèrent des protéases matricielles et sécrètent, avec les lymphocytes, des cytokines proinflammatoires qui provoquent l'apoptose des cellules musculaires lisses. Elles diminuent ainsi leur capacité de synthèse des protéines fibreuses, concourant à la fragilisation de la chape fibreuse et à l'instabilité de la plaque.

Balance inflammatoire dans l'athérosclérose

Le schéma inflammatoire de l'athérosclérose ressemble de très près à celui habituellement décrit dans les pathologies inflammatoires chro-

niques plus classiques, telles que la glomérulonéphrite, la polyarthrite rhumatoïde, la pancréatite ou la cirrhose: il y a infiltrat inflammatoire composé de lymphocytes et de macrophages, puis prolifération des cellules mésenchymateuses [6]. A une exception près, les neutrophiles ne semblent jouer aucun rôle dans l'athérosclérose. Si l'on accepte le principe selon lequel l'athérosclérose est le résultat d'une réaction inflammatoire chronique à localisation intima, il convient alors d'envisager que l'athérosclérose, comme toute réaction inflammatoire, s'accompagne de la production de cytokines anti-inflammatoires qui participent à la résolution de l'inflammation. Parmi les cytokines anti-inflammatoires (IL-4, IL-13, TGF β et IL-10), l'IL-10 est certainement la plus intéressante dans le contexte de l'athérosclérose. Les cytokines anti-inflammatoires sont en général synthétisées par les lymphocytes T de type Th2, mais l'IL-10 se singularise puisqu'elle est également produite en grandes quantités par les macrophages et qu'elle intervient dans le contrôle direct de la production de TNF α [29]. Par ailleurs, l'IL-10 inhibe l'expression des métalloprotéinases MMP-1 et MMP-9 par les macrophages, et stimule l'expression de l'inhibiteur endogène des MMP, le TIMP-1 [30]. Elle inhibe l'activation du facteur de transcription NF- κ B, ainsi que l'expression du TF par les

monocytes activés. L'ensemble de ces propriétés confère à l'IL-10 un rôle potentiellement anti-athérogène et anti-thrombotique (figure 4). Elle est présente dans les plaques d'athérosclérose humaines et, de manière prévisible, son expression locale est inversement corrélée aux signes d'inflammation et à la mort des cellules par apoptose [31]. L'IL-10 est impliquée dans le développement des lésions athéroscléreuses, comme le démontre une approche expérimentale utilisant des souris déficientes pour l'IL-10 (*IL-10*^{-/-}). Ces souris élevées dans un milieu protégé des agents pathogènes environnementaux et placées en régime athérogène développent des plaques d'athérome trois fois plus grosses que celles développées par des souris sauvages contrôles [32, 33]. Par ailleurs, lorsque les souris *IL-10*^{-/-}, soumises au même régime athérogène, sont élevées dans un environnement conventionnel, elles développent des lésions athéroscléreuses 30 fois plus grosses que celles des souris contrôles. Ces expériences suggèrent que des agents infectieux, en particulier *Chlamydia pneumoniae*, impliqué dans l'athérosclérose chez l'homme, ne pourraient se révéler délétères que dans un contexte immuno-inflammatoire, avec un déséquilibre de la production d'IL-10. De plus, les études réalisées sur les souris *IL-10*^{-/-} ont également montré l'importance de cette cytokine dans la stabilité de

la lésion. Les plaques provenant de souris *IL-10*^{-/-} contiennent plus de lymphocytes T, plus d'IFN- γ et moins de collagène, selon des caractéristiques propres aux plaques instables et vulnérables [32].

Immunité acquise et athérosclérose

L'analyse des sous-populations lymphocytaires T dans la plaque d'athérosclérose a révélé une certaine hétérogénéité. Les lymphocytes CD8⁺ y sont moins nombreux que les CD4⁺. Ceux-ci sont d'origine polyclonale, puisque des cellules T exprimant les TCR α/β ou γ/δ sont présentes, bien que ces dernières soient en plus faible proportion [34]. Les cellules NK (*natural killers*) sont quasi absentes des lésions d'athérosclérose. La présence de lymphocytes T est importante à la fois sur le plan étiologique et évolutif de la maladie athéroscléreuse, puisqu'ils témoignent de la présence d'une réponse immune et peuvent moduler les fonctions vasculaires. Les lymphocytes de la plaque expriment les molécules de classe II du CMH, l'IFN γ , l'IL-2 et ses récepteurs. En outre, la plupart de ces cellules expriment un phénotype « mémoire » et la molécule CD45RO [35]. L'ensemble de ces données indiquent que ces cellules sont activées de manière chronique. Les CML adjacentes aux lymphocytes T expriment souvent les molécules HLA de classe II du CMH, probablement induites par l'IFN γ d'origine lymphocytaire. Le système d'activation lymphocytaire CD40/CD40L semble jouer un rôle important dans l'athérogenèse, comme l'indique l'analyse des souris *apoE*^{-/-} déficientes en CD40L, qui développent nettement moins de lésions avancées que les souris sauvages [36].

Apoptose et athérosclérose

On savait depuis longtemps que les plaques d'athérosclérose contiennent des débris cellulaires provenant principalement, pensait-on, de la nécrose des macrophages. On sait maintenant que la plaque athéromateuse est le siège d'une intense activité apoptotique [37]. L'apoptose survient essen-

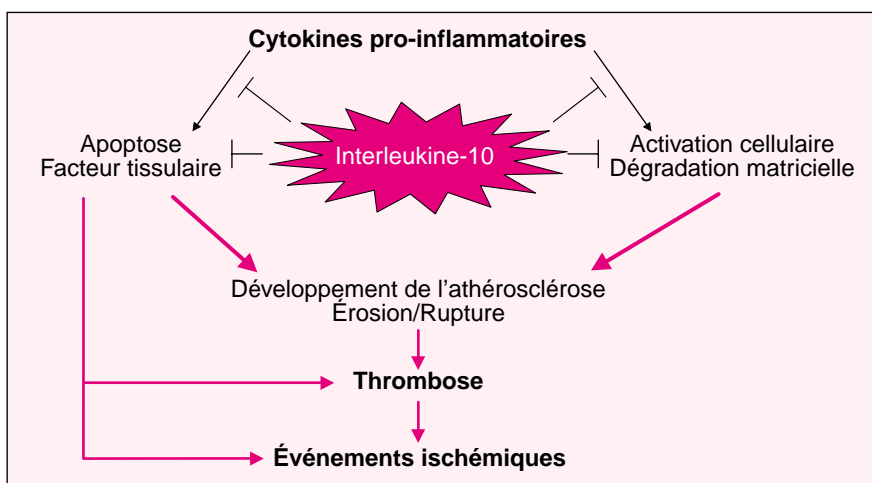


Figure 4. **Effets anti-athérogènes de l'interleukine-10.** L'IL-10 peut à la fois prévenir le développement des lésions d'athérosclérose en inhibant l'activation des cellules vasculaires et des macrophages, et contribuer à la stabilité de la plaque en inhibant les MMP, le facteur tissulaire et l'apoptose.

tiellement dans les macrophages, mais tous les types cellulaires de la plaque peuvent être touchés, y compris les cellules endothéliales situées en aval de la sténose maximale et exposées à de faibles niveaux de cisaillement [38].

La réaction inflammatoire détermine, en grande partie, la proportion de cellules en apoptose dans la plaque d'athérome. Les cytokines pro-inflammatoires sont capables d'induire l'apoptose de tous les types cellulaires présents dans la plaque, en partie par la production excessive de monoxyde d'azote conduisant à la formation de peroxy-nitrite [39]. L'expression de la NO synthase inductible est directement corrélée à la survenue du phénomène d'apoptose dans la plaque d'athérome humaine [31]. A l'inverse, l'expression locale de cytokines anti-inflammatoires comme l'IL-10 est associée à une diminution de l'expression de la NO synthase inductible et à une diminution de l'apoptose dans la plaque [31]. Les LDL oxydées sont également des agents capables de promouvoir l'apoptose des cellules endothéliales, des cellules musculaires lisses et des macrophages [40, 41].

Les données les plus actuelles impliquent de façon déterminante les mécanismes de l'apoptose dans la formation du thrombus, qui est à l'origine des syndromes coronariens aigus. Les cellules inflammatoires, macrophages et lymphocytes T, constituent la part la plus importante des cellules en apoptose dans la plaque. L'apoptose des macrophages est fréquemment observée en bordure du noyau lipidique acellulaire, ce qui suggère que la mort de ces cellules par apoptose contribue à la croissance du noyau lipidique dans lequel s'accumulent des microparticules apoptotiques, fragments membranaires de cellules mortes. Le rôle fonctionnel majeur de l'apoptose dans la plaque d'athérome est lié au potentiel procoagulant des cellules et microparticules apoptotiques. L'apoptose dans la plaque d'athérosclérose est responsable de l'activation locale du TF, lui-même à l'origine de la thrombogénicité de cette plaque [42]. On savait que l'expression et l'activité du TF étaient augmentées dans la plaque d'athérosclé-

rose, en particulier dans le noyau lipidique [43], et qu'il existait une relation entre l'activité du TF et la thrombogénicité de la plaque [44]. Il est maintenant établi que l'expression extracellulaire du TF est particulièrement importante dans les zones apoptotiques et que ce facteur est libéré pendant la mort cellulaire, en association avec des microparticules apoptotiques [42]. Or, l'une des caractéristiques essentielles des cellules apoptotiques est l'exposition précoce de la phosphatidylsérine (PS) à la surface externe de la membrane plasmique [45]. L'externalisation de la PS crée un environnement favorable à l'activation du TF, dont l'activité procoagulante est considérablement augmentée après l'induction du phénomène d'apoptose [46]. Celui-ci représente très certainement le facteur déterminant de la thrombogénicité intraplaque, qui peut expliquer la formation de thrombus après rupture de la chape fibreuse et mise en contact du sang avec le noyau lipidique.

A l'occasion d'une rupture de plaque chez des patients admis pour accidents coronaires ischémiques aigus, des taux élevés de microparticules apoptotiques sont retrouvés dans la circulation [47]. Compte tenu de leur forte activité procoagulante, ces microparticules pourraient exacerber les états d'hypercoagulabilité rencontrés dans les suites de ces situations cliniques et favoriser ainsi la récurrence d'accidents ischémiques. Elles pourraient également exercer des activités pro-apoptotique et pro-inflammatoire. En effet, des microparticules d'origine leucocytaire, produites *in vitro*, agissent comme des médiateurs inflammatoires compétents capables d'activer les cellules endothéliales [48]. Il est important de noter que la survenue de syndromes coronariens aigus est très souvent associée à une inflammation systémique [49].

Conclusions

L'athérosclérose est le résultat d'une réaction inflammatoire mal contrôlée, ayant pour but, à l'origine, l'épuration de la surcharge lipidique intima. Les macrophages ont une fonction d'«éboueurs», et lorsque les LDL se sont anormalement accumulées dans l'intima, leur interven-

tion est, dans une certaine mesure, nécessaire. Dans bien des cas, cette fonction est accomplie avec succès. Ainsi, on sait que toutes les stries lipidiques présentes dans les coronaires dès le plus jeune âge n'évoluent pas vers la plaque d'athérosclérose. Mais dans de nombreux cas, la réaction inflammatoire entretient un cercle vicieux qui conduit à la progression de la lésion avec comme conséquence ultime, souvent fatale, la rupture ou l'érosion de la plaque et la survenue d'un thrombus occlusif ■

RÉFÉRENCES

1. Ross R, Glomset JA. The pathogenesis of atherosclerosis. *N Engl J Med* 1976; 295: 369-77.
2. Warden CH, Langner CA, Gordon JJ, Taylor BA, McLean JW, Lusis AJ. Tissue-specific expression, developmental regulation, and chromosomal mapping of the lecithin: cholesterol acyltransferase gene. Evidence for expression in brain and testis as well as liver. *J Biol Chem* 1989; 264: 21573-81.
3. Hajjar DP, Falcone DJ, Fowler S, Minick CR. Endothelium modifies the altered metabolism of the injured aortic wall. *Am J Pathol* 1981; 102: 28-39.
4. Weissberg PL, Clesham GJ, Bennett MR. Is vascular smooth muscle cell proliferation beneficial? *Lancet* 1996; 347: 305-7.
5. Davies MJ. Stability and instability: two faces of coronary atherosclerosis. *Circulation* 1996; 94: 2013-20.
6. Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115-26.
7. Napoli C, D'Armiento FP, Mancini FP, et al. Fatty streak formation occurs in human fetal aortas and is greatly enhanced by maternal hypercholesterolemia. Intimal accumulation of low density lipoprotein and its oxidation precede monocyte recruitment into early atherosclerotic lesions. *J Clin Invest* 1997; 100: 2680-90.
8. Steinberg D. Oxidative modification of LDL and atherogenesis. *Circulation* 1997; 95: 1062-71.
9. Chisolm GM, Steinberg D. The oxidative modification hypothesis of atherogenesis: an overview. *Free Radic Biol Med* 2000; 28: 1815-26.
10. Chisolm GM, Hazen SL, Fox PL, Cathcart MK. The oxidation of lipoproteins by monocytes-macrophages. Biochemical and biological mechanisms. *J Biol Chem* 1999; 274: 25959-62.
11. Witztum JL, Steinberg D. Role of oxidized low density lipoprotein in atherogenesis. *J Clin Invest* 1991; 88: 1785-92.

RÉFÉRENCES

12. Bhakdi S, Dorweiler B, Kirchmann R, *et al.* On the pathogenesis of atherosclerosis: enzymatic transformation of human low density lipoprotein to an atherogenic moiety. *J Exp Med* 1995; 182: 1959-71.
13. Klouche M, Rose-John S, Schmiedt W, Bhakdi S. Enzymatically degraded, nonoxidized LDL induces human vascular smooth muscle cell activation, foam cell transformation, and proliferation. *Circulation* 2000; 101: 1799-805.
14. Berliner JA, Navab M, Fogelman AM, *et al.* Atherosclerosis: basic mechanisms. Oxidation, inflammation, and genetics. *Circulation* 1995; 91: 2488-96.
15. Shi W, Haberland ME, Jien ML, Shih DM, Lusis AJ. Endothelial responses to oxidized lipoproteins determine genetic susceptibility to atherosclerosis in mice. *Circulation* 2000; 102: 75-81.
16. Paigen B, Mitchel D, Reue K, Morrow A, Lusis AJ, LeBoeuf RC. *Ath-1*, a gene determining atherosclerosis susceptibility and high density lipoprotein level in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 3763-7.
17. Gosling J, Slaymaker S, Gu L, *et al.* MCP-1 deficiency reduces susceptibility to atherosclerosis in mice that overexpress human apolipoprotein B. *J Clin Invest* 1999; 103: 773-8.
18. Boring L, Gosling J, Cleary M, Charo IF. Decreased lesion formation in CCR2^{-/-} mice reveals a role for chemokines in the initiation of atherosclerosis. *Nature* 1998; 394: 894-7.
19. de Winther MP, van Dijk KW, Havekes LM, Hofker MH. Macrophage scavenger receptor class A: a multifunctional receptor in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 290-7.
20. Suzuki H, Kurihara Y, Takeya M, *et al.* A role for macrophage scavenger receptors in atherosclerosis and susceptibility to infection. *Nature* 1997; 386: 292-6.
21. Smith JD, Trogan E, Ginsberg M, Grigaux C, Tian J, Miyata M. Decreased atherosclerosis in mice deficient in both macrophage colony-stimulating factor (op) and apolipoprotein E. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 8264-8.
22. Rajavashisth T, Qiao JH, Tripathi S, *et al.* Heterozygous osteopetrotic (op) mutation reduces atherosclerosis in LDL receptor-deficient mice. *J Clin Invest* 1998; 101: 2702-10.
23. Mach F, Schonbeck U, Sukhova GK, *et al.* Functional CD40 ligand is expressed on human vascular endothelial cells, smooth muscle cells, and macrophages: implications for CD40-CD40 ligand signaling in atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 1931-6.
24. Amento EP, Ehsani N, Palmer H, Libby P. Cytokines and growth factors positively and negatively regulate interstitial collagen gene expression in human vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb* 1991; 11: 1223-30.
25. Galis ZS, Sukhova GK, Lark MW, Libby P. Increased expression of matrix metalloproteinases and matrix degrading activity in vulnerable regions of human atherosclerotic plaques. *J Clin Invest* 1994; 94: 2493-503.
26. Gupta S, Pablo AM, Jiang XC, Wang N, Tall AR, Schindler C. IFN-gamma potentiates atherosclerosis in apoE knock-out mice. *J Clin Invest* 1997; 99: 2752-61.
27. Bevilacqua MP, Pober JS, Majeau GR, Fiers W, Cotran RS, Gimbrone MA, Jr. Recombinant tumor necrosis factor induces procoagulant activity in cultured human vascular endothelium: characterization and comparison with the actions of interleukin 1. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83: 4533-7.
28. Scarpati EM, Sadler JE. Regulation of endothelial cell coagulant properties. Modulation of tissue factor, plasminogen activator inhibitors, and thrombomodulin by phorbol 12-myristate 13-acetate and tumor necrosis factor. *J Biol Chem* 1989; 264: 20705-13.
29. Opal SM, DePalo VA. Anti-inflammatory cytokines. *Chest* 2000; 117: 1162-72.
30. Lacraz S, Nicod LP, Chicheportiche R, Welgus HG, Dayer JM. IL-10 inhibits metalloproteinase and stimulates TIMP-1 production in human mononuclear phagocytes. *J Clin Invest* 1995; 96: 2304-10.
31. Mallat Z, Heymes C, Ohan J, Faggin E, Lesèche G, Tedgui A. Expression of interleukin-10 in human atherosclerotic plaques. Relation to inducible nitric oxide synthase expression and cell death. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 611-6.
32. Mallat Z, Besnard S, Duriez M, *et al.* Protective role of interleukin-10 in atherosclerosis. *Circ Res* 1999; 85: e17-e24.
33. Pinderski Oslund LJ, Hedrick CC, Olvera T, *et al.* Interleukin-10 blocks atherosclerotic events *in vitro* and *in vivo*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 2847-53.
34. Kleindienst R, Xu QB, Willeit J, Waldenberger FR, Weimann S, Wick G. Immunology of atherosclerosis - demonstration of heat shock protein-60 expression and T-lymphocytes bearing α/β or γ/δ receptor in human atherosclerotic lesions. *Am J Pathol* 1993; 142: 1927-37.
35. Stemme S, Holm J, Hansson GK. Lymphocytes-T in human atherosclerotic plaques are memory cells expressing CD45RO and the integrin VLA-1. *Arterioscler Thromb* 1992; 12: 206-11.
36. Lutgens E, Gorelik L, Daemen MJ, *et al.* Requirement for CD154 in the progression of atherosclerosis. *Nat Med* 1999; 5: 1313-6.
37. Mallat Z, Tedgui A. Apoptosis in the vasculature: mechanisms and functional importance. *Br J Pharmacol* 2000; 130: 947-62.
38. Tricot O, Mallat Z, Heymes C, Lesèche G, Tedgui A. Relation between endothelial cell apoptosis and blood flow direction in human atherosclerotic plaques. *Circulation* 2000; 101: 2450-3.
39. Geng YJ, Wu Q, Muszynski M, Hansson GK, Libby P. Apoptosis of vascular smooth muscle cells induced by *in vitro* stimulation with interferon-gamma, tumor necrosis factor-alpha, and interleukin-1 beta. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16: 19-27.
40. Escargueil-Blanc I, Meilhac O, Pieraggi M-T, Arnal J-F, Salvayre R, Nègre-Salvayre A. Oxidized LDLs induce massive apoptosis of cultured human endothelial cells through a calcium-dependent pathway: prevention by aurintricarboxylic acid. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 331-9.
41. Liao HS, Kodama T, Geng YJ. Expression of class A scavenger receptor inhibits apoptosis of macrophages triggered by oxidized low density lipoprotein and oxysterol. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1968-75.
42. Mallat Z, Hugel B, Ohan J, Leseche G, Freyssinet JM, Tedgui A. Shed membrane microparticles with procoagulant potential in human atherosclerotic plaques: a role for apoptosis in plaque thrombogenicity. *Circulation* 1999; 99: 348-53.
43. Marmur JD, Thiruvikraman SV, Fife BS, *et al.* The identification of active tissue factor in human coronary atheroma. *Circulation* 1996; 94: 1226-32.
44. Fuster V, Fayad ZA, Badimon JJ. Acute coronary syndromes: biology. *Lancet* 1999; 353 Suppl 2: SII5-9.
45. Fadok VA, Warner ML, Bratton DL, Henson PM. CD36 is required for phagocytosis of apoptotic cells by human macrophages that use either a phosphatidylserine receptor or the vitronectin receptor ($\alpha v \beta 3$). *J Immunol* 1998; 161: 6250-7.
46. Aupeix K, Hugel B, Martin T, *et al.* The significance of shed membrane particles during programmed cell death *in vitro*, and *in vivo*, in HIV-1 infection. *J Clin Invest* 1997; 99: 1546-54.
47. Mallat Z, Benamer H, Hugel B, *et al.* Elevated levels of shed membrane microparticles with procoagulant potential in the peripheral circulating blood of patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2000; 101: 841-3.
48. Mesri M, Altieri DC. Leukocyte microparticles stimulate endothelial cell cytokine release and tissue factor induction in a JNK1 signaling pathway. *J Biol Chem* 1999; 274: 23111-8.
49. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997; 336: 973-9.

TIRÉS À PART

A. Tedgui.

Summary

Atherosclerosis and inflammation

Atherosclerosis is a vascular pathology in which inflammation plays a major role at every stage of the disease. The inflammatory process develops in response to abnormal cholesterol deposits in the intima of large arteries. The inflammatory reaction is initiated by a phase of endothelial activation induced by cytokines, oxidized low density lipoprotein (LDL) and/or changes in endothelial shear stress. These changes lead to the primary expression of the endothelial adhesion molecules, ICAM-1 and VCAM-1, and the chemokine, MCP-1, followed by the recruitment and activation of circulating monocytes and lymphocytes. The clinical manifestations of atherosclerosis, including acute coronary syndromes, are the consequences of atherosclerotic plaque rupture/erosion, which triggers thrombus formation leading to the occlusion of the vessel lumen. The local inflammatory process in the atherosclerotic plaque might influence its stability through potential effects on the extracellular matrix, and on the plaque thrombogenicity. In humans, systemic inflammation has been recognized as a major risk factor for the occurrence of acute coronary syndromes.



TIRÉS À PART

A. Tedgui.

m/s n°2, vol. 17, février 2001