

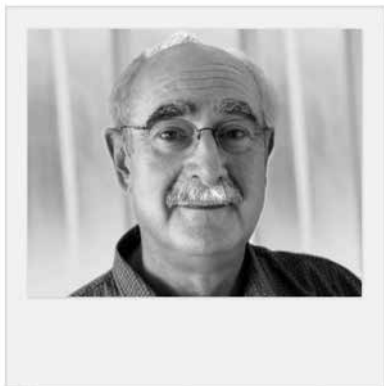
REVUES GÉNÉRALES

Coronaires

Immunité et athérosclérose coronaire

RÉSUMÉ : En 50 ans, la mortalité cardiovasculaire a reculé malgré l'augmentation de l'espérance de vie. Une prouesse liée à l'identification des facteurs de risque, et à la mise au point de médicaments et de traitements chirurgicaux efficaces. Mais il est encore nécessaire de progresser dans la compréhension des mécanismes de l'athérosclérose pour envisager de nouvelles approches thérapeutiques.

Dans les vaisseaux, les plaques d'athérosclérose se constituent à partir du dépôt de cholestérol, transporté par les LDL (LDL en anglais, pour *low-density lipoprotein*), qui s'accumule sous l'endothélium. Les LDL sont perçues comme des agresseurs par le système immunitaire qui, comme dans les maladies auto-immunes, va déclencher une réaction de défense de type inflammatoire au niveau de la plaque d'athérome, dans laquelle interviennent les monocytes/macrophages et les lymphocytes T. Si l'inflammation locale est très importante – ce qui varie d'un individu à l'autre selon le profil génétique – le risque est que la plaque grossisse, qu'elle se rompe et libère son contenu, provoquant la formation d'un thrombus artériel.



→ A. TEDGUI

PARCC-Inserm U970,
Hôpital européen Georges-Pompidou,
PARIS.

L'athérosclérose est une maladie progressive, qui débute durant l'enfance, mais dont les manifestations cliniques apparaissent généralement à l'âge adulte. Elle se caractérise par l'accumulation de cholestérol dans la paroi artérielle. Dans les vaisseaux, essentiellement ceux de gros calibre, les plaques d'athérosclérose – on parle aussi d'athérome – se constituent à partir du dépôt de cholestérol qui s'accumule sous l'endothélium, la couche de cellules qui recouvre leur paroi et forme l'interface avec le sang circulant. Imperméable aux grosses molécules, l'endothélium ne laisse en principe passer que les ions (calcium, sodium, potassium...) et les très petites molécules. Mais, sous l'effet de la pression sanguine, les lipoprotéines de faible densité, ces complexes moléculaires qui transportent le "mauvais cholestérol" (voir ci-dessous) dans le sang, du foie vers les tissus, parviennent à franchir cette barrière. Cette accumulation de LDL va progressivement entraîner la formation de plaques dans la paroi même des artères et déclencher une réaction inflammatoire aux

conséquences néfastes. Les premières lésions d'athérosclérose peuvent être retrouvées chez de jeunes enfants sous une forme appelée *strie lipidique*, tandis que les lésions plus avancées, les plaques fibreuses, apparaissent chez l'adulte et progressent avec l'âge. La paroi du vaisseau se sclérose et s'ulcère progressivement, provoquant des événements cliniques tels que l'infarctus du myocarde.

L'athérosclérose est clairement associée au mode de vie de type occidental, la sédentarité et l'alimentation riche en matières grasses qui prédominent étant en cause. Cependant, elle n'est pas seulement une maladie des temps modernes puisque les analyses morphologiques recueillies au début du XX^e siècle sur des momies égyptiennes de pharaons, datées de – 3 500 ans, retrouvaient déjà des lésions d'athérosclérose. Les premières descriptions précises de l'athérosclérose datent de la seconde moitié du XIX^e siècle, mais ce n'est qu'en 1904 que l'Allemand Felix Marchand propose cette appellation (*Atherosklerose*) pour

REVUES GÉNÉRALES

Coronaires

souligner les deux composants essentiels de la lésion : lésion molle comme une bouillie à l'intérieur (*athera* signifiant "bouillie de farine ou de gruau" en grec ancien) et structure sclérosée, dure et cassante, à l'extérieur (de *skleros*, "dur" en grec). Toutefois, les premières descriptions cliniques de maladies cardiovasculaires d'origine athéromateuse (respectivement la mort subite d'origine cardiaque et une forme typique de la claudication intermittente) remontent à Hippocrate (469-377 ans av. J.-C.) et Érasistrate (304-250 ans av. J.-C.). En 1768, Nicolas-François Rougnon (1727-1799) et William Heberden (1710-1801) décrivent le tableau clinique de l'angine de poitrine (*angina pectoris*) comme "un syndrome caractérisé par des crises paroxystiques de douleurs violentes, apparaissant brusquement vers la partie moyenne du sternum ou la région précordiale, et accompagnées d'une angoisse poignante, avec sensation de mort imminente; presque toujours la douleur s'irradie vers l'épaule et le membre supérieur gauches". En 1799, la sémiologie de l'angine de poitrine étant bien décrite, Caleb H. Parry (1755-1822) et Edward Jenner (1749-1823) suggèrent, puis le cardiologue Pierre Charles Edouard Potain (1825-1901) confirme, en 1880, que ce syndrome est bien en rapport avec un défaut d'apport sanguin aux artères coronaires.

Mécanismes de formation des plaques d'athérosclérose

Les plaques d'athérosclérose se forment dans des régions spécifiques de l'arbre vasculaire, là où le flux sanguin est perturbé ou ralenti, ce qui se traduit par des forces de frottement du sang anormales sur l'endothélium. Or, les contraintes mécaniques liées à l'écoulement du sang et à la pression conditionnent la morphologie et les différentes fonctions de l'endothélium. Dans une artère droite non branchée, un flux laminaire exerce une force de

frottement constante et tangentielle à l'endothélium (force de cisaillement laminaire), qui permet de maintenir les cellules endothéliales dans un phénotype anti-inflammatoire, antioxydant et antithrombotique. Mais, au niveau des courbures artérielles ou des embranchements, ce flux est perturbé, provoquant un changement phénotypique des cellules endothéliales et entraînant une "dysfonction endothéliale".

Le mécanisme de formation de la plaque d'athérosclérose fait intervenir de façon primordiale la réaction inflammatoire. Un ensemble de données, à la fois expérimentales (il existe de nombreux modèles animaux), anatomopathologiques et utilisant les nouveaux outils de la génomique, a permis d'établir sans conteste que l'athérosclérose est une maladie inflammatoire de la paroi artérielle. Parallèlement, de nombreuses études épidémiologiques, ayant fait récemment l'objet d'une méta-analyse portant sur près d'un million d'individus européens et nord-américains, ont démontré qu'il existait, pour chaque classe d'âge, une relation positive entre la concentration du cholestérol sanguin et le risque de faire un infarctus [1]. Il est à noter que cette relation est d'autant plus forte que l'on a affaire à des sujets plus jeunes. Intéressant également, la pente de la relation entre cholestérolémie et risque coronaire est beaucoup plus importante dans les pays à forte prévalence de coronaropathie et plus faible dans les pays à faible prévalence. Ainsi, un niveau donné de cholestérolémie totale (ou de LDL-C) ne peut être associé de façon universelle à un risque coronarien absolu; il dépend d'autres facteurs de risque et de facteurs géographiques intégrant les notions de facteurs génétiques et nutritionnels. Ce dernier point souligne le fait que la formation et la déstabilisation de la plaque d'athérosclérose sont guidées par de multiples facteurs, dont l'importance respective est variable et encore mal définie.

Rôle de l'immunité

L'inflammation est l'élément qui fait le lien entre l'hyperlipidémie et l'athérosclérose. C'est l'accumulation anormale de cholestérol dans la partie interne (l'intima) de la paroi qui déclenche l'inflammation. Dans des modèles d'athérosclérose expérimentale chez la souris, on observe toujours qu'après l'initiation d'un régime riche en matières grasses, des leucocytes (globules blancs, constitués de monocytes et de lymphocytes) s'attachent aux cellules endothéliales dans des endroits bien spécifiques de l'arbre artériel, là où, plus tard, apparaîtront les lésions d'athérosclérose. L'endothélium artériel normal résiste à l'attachement des leucocytes du sang. L'attachement des leucocytes à l'endothélium aux sites d'initiation de l'athérosclérose se fait *via* des molécules d'adhérence que les cellules endothéliales se mettent à exprimer sous l'effet du cholestérol. Une fois fixés sur l'endothélium, les monocytes et les lymphocytes s'infiltrant à travers les jonctions intercellulaires pour se nicher sous l'endothélium, dans l'intima.

Le schéma inflammatoire de l'athérosclérose ressemble de très près à celui habituellement décrit dans les pathologies inflammatoires chroniques 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 spécifiques du tissu enflammé [2]. Dans le cas de l'athérosclérose, ce sont les cellules musculaires lisses vasculaires qui prolifèrent.

1. Monocytes/macrophages

Les toutes premières étapes du processus athéromateux sont caractérisées par l'accumulation de lipoprotéines de basse densité (LDL) dans l'espace sous-endothélial, sous la fine couche de cellules endothéliales qui tapissent la paroi des

vaisseaux, ainsi que par le recrutement et la pénétration de monocytes circulants dans l'intima, la couche la plus interne de la paroi. La chronologie précise de ces événements est restée longtemps obscure. Toutefois, une étude réalisée sur des aortes de fœtus (portés par des mères normo- ou hypercholestérolémiques) a apporté des éclaircissements à ce sujet [3]. Dans les stries lipidiques, déjà présentes *in utero*, il est possible d'observer une accumulation de LDL en l'absence de macrophages, mais jamais l'inverse. En outre, la présence de macrophages est toujours associée à celle des LDL oxydées (LDLox), alors que les lésions riches en LDL natives, non modifiées, sont exemptes de macrophages. Ce travail histologique descriptif a permis d'écrire le scénario des toutes pre-

mières étapes de formation de la plaque d'athérosclérose : infiltration lipidique, modifications oxydatives des LDL, puis recrutement des monocytes/macrophages. En réponse à une entrée de LDL dans la paroi, les cellules endothéliales acquièrent un phénotype d'activation. Cela aboutit à une augmentation de l'expression de certaines protéines qui, ancrées à leur membrane plasmique ou sécrétées, favorisent le recrutement des leucocytes (globules blancs) dans la paroi vasculaire. On distingue, parmi ces protéines, les molécules d'adhérence endothéliales (qui permettent l'arrêt, l'adhérence et la migration des leucocytes à travers l'endothélium) et les chimiokines (petites molécules qui attirent les lymphocytes et les monocytes) (*fig. 1*).

Une fois piégés dans l'espace sous-endothélial, les monocytes subissent des transformations. Sous l'action du facteur de croissance hématopoïétique M-CSF (*macrophage colony-stimulating factor*), synthétisé par les cellules endothéliales et les cellules musculaires lisses de la paroi, les monocytes deviennent des macrophages. Les macrophages ainsi formés présentent deux caractéristiques principales : ils ont un cytoplasme riche en lysosomes et en lipides, et ils présentent un état d'activation important. Ils expriment des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité, et sécrètent une variété de cytokines et de chimiokines. Ils expriment surtout, de façon plus importante, des récepteurs impliqués dans l'immunité innée : les récepteurs éboueurs (dits "*scavengers*") et ceux de type "*toll-like*" (TLR) [4].

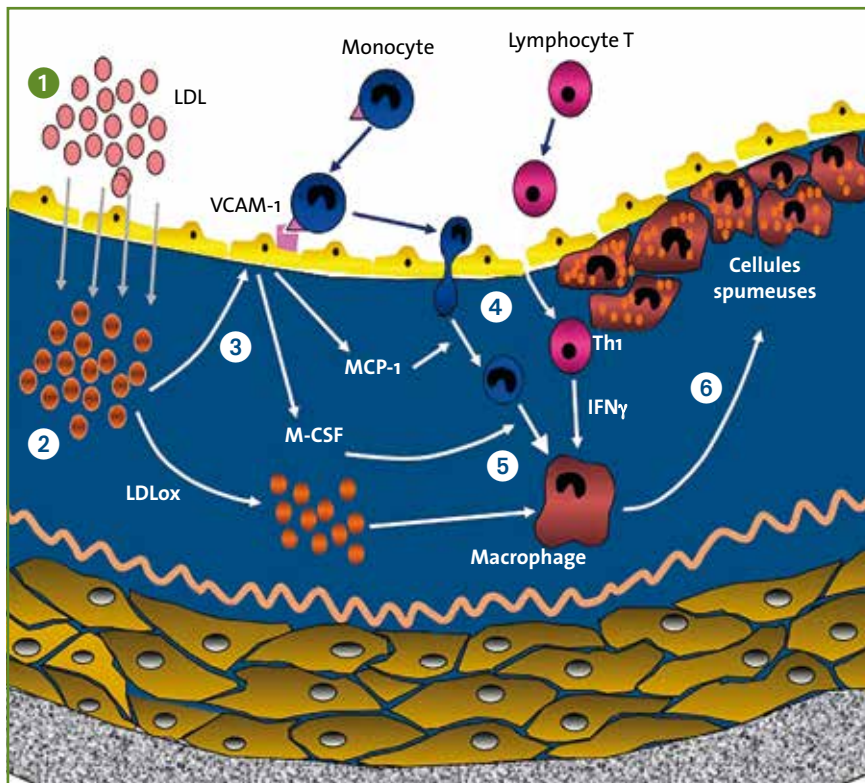


FIG. 1 : Étapes de formation de la plaque d'athérosclérose : ① pénétration des LDL à travers l'endothélium et accumulation dans l'intima ② oxydation des LDL ③ activation de l'endothélium avec expression de molécules d'adhérence, dont VCAM-1; de chimiokines, dont MCP-1; et de facteurs hématopoïétiques, dont M-CSF ④ infiltration des monocytes et des lymphocytes T ⑤ différenciation des monocytes en macrophages et activation des lymphocytes T en Th1 avec production d'IFN- γ ⑥ internalisation des LDL oxydés par les macrophages, qui se transforment en cellules spumeuses pour former le noyau lipidique.

Les macrophages présents dans la plaque exercent leur rôle fondamental de "nettoyeurs" en internalisant et en métabolisant les lipoprotéines accumulées dans l'intima, qui apparaissent souvent sous forme d'agrégats liés à la matrice extracellulaire ou modifiés par oxydation. Les lipoprotéines modifiées sont internalisées en grande quantité par les macrophages *via* leurs récepteurs *scavengers*. Les récepteurs *scavengers* les plus importants sont le SR-A et le CD36. L'ingestion de cholestérol sous forme de LDL transforme les macrophages en cellules spumeuses (car elles donnent à la paroi un aspect écumeux), gonflées de gouttelettes de graisse. L'accumulation de lipides et de cellules spumeuses contribue à former ce qu'on appelle le noyau lipidique ou nécrotique, car il contient à la fois beaucoup de cholestérol et de débris de cellules spumeuses mortes.

2. Lymphocytes T

À côté des monocytes, un autre type de cellules de l'immunité joue un rôle important dans l'athérosclérose : ce sont les lymphocytes T. La démonstration du

REVUES GÉNÉRALES

Coronaires

POINTS FORTS

- ➔ Le cholestérol est le facteur déclenchant de la formation des plaques d'athérosclérose. Il est nécessaire, mais pas suffisant. Des individus avec une cholestérolémie très basse ne développent jamais d'athérosclérose, mais avec un taux de cholestérol moyen identique, l'étendue de l'athérosclérose peut être très variable.
- ➔ L'accumulation du LDL-cholestérol dans la paroi artérielle provoque une réaction inflammatoire locale, à l'origine de la maladie athéromateuse.
- ➔ L'inflammation dans la plaque est contrôlée par l'immunité innée qui fait intervenir les monocytes/macrophages, et l'immunité adaptative qui fait intervenir les lymphocytes T.
- ➔ Il existe un équilibre entre les lymphocytes T pathogènes de type Th1, qui produisent de l'IFN γ , et les lymphocytes T régulateurs, qui produisent de l'IL-10 et du TGF β , et protègent contre l'athérosclérose.

rôle pathogène des lymphocytes T dans le développement des plaques d'athérosclérose n'a été clairement apportée qu'à la fin des années quatre-vingt-dix [5]. Les progrès de la médecine accompagnant souvent ceux des nouvelles technologies, c'est l'apparition de l'immunohistochimie qui a permis de décrire la présence de lymphocytes T dans les plaques d'athérosclérose. Sur des pièces d'endartériectomie carotidienne, les lymphocytes T, marqués avec un anticorps anti-CD3, ont été mis en évidence dans les lésions artérielles, essentiellement dans la chape fibreuse où ils représentent 20 % des cellules totales. Chez la souris, les lymphocytes T sont présents dans les lésions débutantes, riches en lipides et en macrophages. En revanche, ils sont moins abondants dans les plaques fibro-nécrotiques, plus avancées, suggérant un rôle dans l'initiation de la maladie. Ces lymphocytes T sont essentiellement de type CD4 +, expriment à leur surface un récepteur TCR fonctionnel et sont co-localisés avec des macrophages exprimant le complexe majeur d'histocompatibilité de classe II. Ces deux éléments sug-

gèrent que les lymphocytes infiltrés dans la plaque sont actifs et qu'ils pourraient reconnaître spécifiquement un antigène. L'activation des lymphocytes T dans la plaque d'athérosclérose est contemporaine d'une activation systémique. Les lymphocytes T CD4 + circulants de patients hospitalisés pour un angor instable, sont plus activés que ceux des patients ayant une coronaropathie stable. Ils sont plus nombreux à exprimer le complexe majeur d'histocompatibilité de classe II, HLA-DR. Ces données ont fourni plusieurs preuves du rôle pro-athérogène des lymphocytes T CD4 +, de type Th1, corroborant ainsi les résultats obtenus dans les modèles murins génétiquement modifiés [2].

Toutefois, une autre sous-population de lymphocytes T, les cellules T régulatrices (Treg), exerce un effet protecteur contre l'athérosclérose. Ces lymphocytes T régulateurs sont capables d'inhiber l'activité des lymphocytes T pathogènes auto-réactifs de type Th1. Caractérisés dans un premier temps par l'expression en grande quantité de CD25 (récepteur α de l'IL2), ils possèdent un facteur

de transcription spécifique à la lignée : FoxP3. Les Treg jouent un rôle essentiel dans le maintien de l'homéostasie immunitaire et dans la protection des maladies auto-immunes. Le rôle athéroprotecteur des Treg, d'abord démontré chez la souris [6], a été conforté par des études chez l'homme qui montrent une altération du nombre et de la fonction des Treg chez les patients souffrant de syndrome coronarien aigu [7]. Les Treg exercent leurs effets athéroprotecteurs par la production de deux cytokines ayant un potentiel antiathérogène particulièrement élevé, l'IL-10 et le TGF- β .

Bibliographie

1. Prospective Studies Collaboration, LEWINGTON S, WHITLOCK G *et al*. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet*, 2007;370:1829-1839.
2. AIT-OUFELLA H, SAGE AP, TEDGUI A *et al*. Adaptive (T and B cells) immunity and control by dendritic cells in atherosclerosis. *Circ Res*, 2014;114:1640-1660.
3. 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;100:2680-2690.
4. GOLDSTEIN JL, BROWN MS. A century of cholesterol and coronaries: from plaques to genes to statins. *Cell*, 2015;161:161-172.
5. HANSSON GK, JONASSON L. The discovery of cellular immunity in the atherosclerotic plaque. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2009;29:1714-1717.
6. AIT-OUFELLA H, SALOMON BL, POTTEAUX S *et al*. Natural regulatory T cells control the development of atherosclerosis in mice. *Nat Med*, 2006;12:178-180.
7. WIGREN M, BJÖRKBÄCKA H, ANDERSSON L *et al*. Low levels of circulating CD4+FoxP3+ T cells are associated with an increased risk for development of myocardial infarction but not for stroke. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012;32:2000-2004.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.