

## Revue générale

# Rôle de l'inflammation dans l'athérosclérose

**RÉSUMÉ :** L'athérosclérose est initiée par l'accumulation sous-endothéliale de lipoprotéines de faible densité (LDL) qui transportent le cholestérol dans le sang. Les LDL, perçues comme des agresseurs par le système immunitaire, déclenchent une réaction de défense de type inflammatoire au niveau de la plaque d'athérome dans laquelle interviennent, entre autres, les monocytes/macrophages et les lymphocytes.

Jusqu'à récemment, aucune preuve directe n'avait montré qu'agir sélectivement sur l'inflammation pouvait réduire le risque cardiovasculaire. Mais les résultats positifs de trois études d'intervention récentes, CANTOS, COLCOT et LoDoCo2, qui ciblent l'IL1 $\beta$  et l'inflammasome chez les patients athéromateux, ont permis d'établir pour la première fois l'efficacité clinique d'un traitement anti-inflammatoire dans l'athérosclérose et apportent la preuve de concept chez l'homme que l'athérosclérose est bien une maladie inflammatoire chronique.



**A. TEDGUI**  
PARCC, Université de Paris et Inserm, PARIS.

La réduction de 50 % de la mortalité cardiovasculaire en Europe et aux États-Unis est l'un des succès médicaux les plus importants des 50 dernières années. L'étude de Framingham, première étude épidémiologique multigénérationnelle lancée en 1948, a permis d'identifier les principaux facteurs de risque cardiovasculaire : taux de cholestérol élevé, tabagisme, hypertension, inactivité physique et diabète [1]. Suite à ces résultats, la mise en œuvre de programmes de santé publique à grande échelle s'est traduite par une meilleure prise en charge de l'hypertension artérielle et une réduction substantielle du tabagisme, ce qui a accéléré la diminution des décès d'origine cardiovasculaire.

C'est dans ce contexte que Michael Brown et Joseph Goldstein, prix Nobel en 1985, élucidèrent, à partir de l'étude de formes génétiques d'hypercholestérolémie, le rôle causal des lipoprotéines de faible densité (LDL) dans le développement de l'athérosclérose [2], et que Akira Endo, pharmacologue japonais, synthé-

tisa la première statine capable d'inhiber spécifiquement l'enzyme qui synthétise le cholestérol, l'HMG-coA reductase [3], ouvrant la voie à un traitement efficace pour faire baisser le cholestérol et diminuer le risque cardiovasculaire.

### Premières études d'intervention anti-inflammatoire contre l'athérosclérose

De très nombreuses études expérimentales au cours des 30 dernières années ont souligné l'importance de l'inflammation dans la genèse de l'athérosclérose et de ses complications. Chez l'homme, de multiples biomarqueurs de l'inflammation ont pu être associés aux événements cardiovasculaires provoqués par l'athérome. C'est le cas en particulier de la protéine C réactive (CRP), produite par le foie en réponse à l'IL6, qui peut guider chez des personnes dont le taux de LDL n'est pas particulièrement élevé la mise en place d'un traitement par des statines en prévention primaire [4].

## I Revues générales

Une analyse *post hoc* des données de l'étude AFCAPS/TexCAPS sur l'effet des statines en prévention primaire a constaté que les personnes avec des concentrations de LDL inférieures à la médiane, mais des concentrations de CRP ultrasensible (hsCRP) supérieures à la médiane, bénéficiaient d'un traitement par statine autant que celles dont le cholestérol était supérieur à la médiane [5]. Dans les études PROVE IT-TIMI 22 et Aggrastat to Zocor, les participants qui ont abaissé à la fois le LDL et la hsCRP sous la médiane avaient les meilleurs résultats [6, 7].

Mais pour la première fois enfin, il y a moins de 4 ans, une étude prospective en double aveugle randomisée (CANTOS) menée avec le canakinumab, un inhibiteur de l'IL1 $\beta$ , en complément d'un traitement standard intensif, a démontré qu'agir de manière ciblée sur l'inflammation, sans modifier le profil lipidique, réduit le risque de survenue de nouveaux événements cardiovasculaires majeurs chez des patients victimes d'un premier infarctus et présentant un taux élevé en hsCRP, confirmant ainsi l'hypothèse inflammatoire de l'athérosclérose et la participation de l'inflammation dans les événements cardiovasculaires [8].

Cet anticorps monoclonal administré en sous-cutané a été évalué chez plus de 10 000 patients souffrant d'angor stable après infarctus du myocarde avec des niveaux de hsCRP > 2 mg/L. Après 4 ans, il réduit le niveau de hsCRP sans modifier le bilan lipidique et réduit, après 3,7 ans, les événements cardiovasculaires majeurs (infarctus du myocarde, accidents vasculaires cérébraux, décès d'origine cardiovasculaire) en moyenne de 15 % à la plus forte dose, avec un léger surrisque d'infections [8]. Il est à noter que, pour les patients dont le niveau de hsCRP diminuait au-dessous de 2 mg/L, le risque d'événements indésirables cardiaques majeurs baissait de 25 %. En revanche, chez les patients, dont le

niveau de hsCRP restait à ou au-dessus de 2 mg/L, le traitement était sans effet [9].

Deux grandes études réalisées dans la foulée de CANTOS, COLCOT [10] et LoDoCo2 [11], ont montré que la colchicine, en complément d'un traitement standard, peut également prévenir les événements récurrents chez des patients ayant récemment présenté un infarctus du myocarde ou en phase stable de la maladie coronarienne. Bien que COLCOT ait rapporté une légère augmentation des cas de pneumonie, LoDoCo2 n'a pas montré de surrisque infectieux. La colchicine agit très probablement par un effet direct anti-inflammatoire par inhibition de NLRP3 [12], un constituant de l'inflammasome dont l'activation conduit au clivage de la pro-caspase 1 en caspase 1, permettant la maturation de la pro-IL1 $\beta$  en IL1 $\beta$  active, et de la pro-IL18 en IL18 active.

Une autre étude, CIRT, a testé si le méthotrexate hebdomadaire à faible dose, un traitement de la polyarthrite rhumatoïde, pouvait également réduire les événements cardiovasculaires chez des patients diabétiques de type 2 ou ayant un syndrome métabolique en plus d'un antécédent d'infarctus du myocarde ou d'une maladie coronarienne touchant plusieurs vaisseaux [13]. Aucun effet du traitement n'a pu être observé, mais le méthotrexate n'a pas réduit non plus les biomarqueurs de l'inflammation hsCRP, IL1 $\beta$  et IL6, indiquant qu'à la dose testée et chez les patients inclus dans CIRT le méthotrexate n'a pas produit d'effet anti-inflammatoire.

Ces essais cliniques d'intervention sont les tout premiers à faire passer la théorie inflammatoire de l'athérosclérose de la théorie à la pratique.

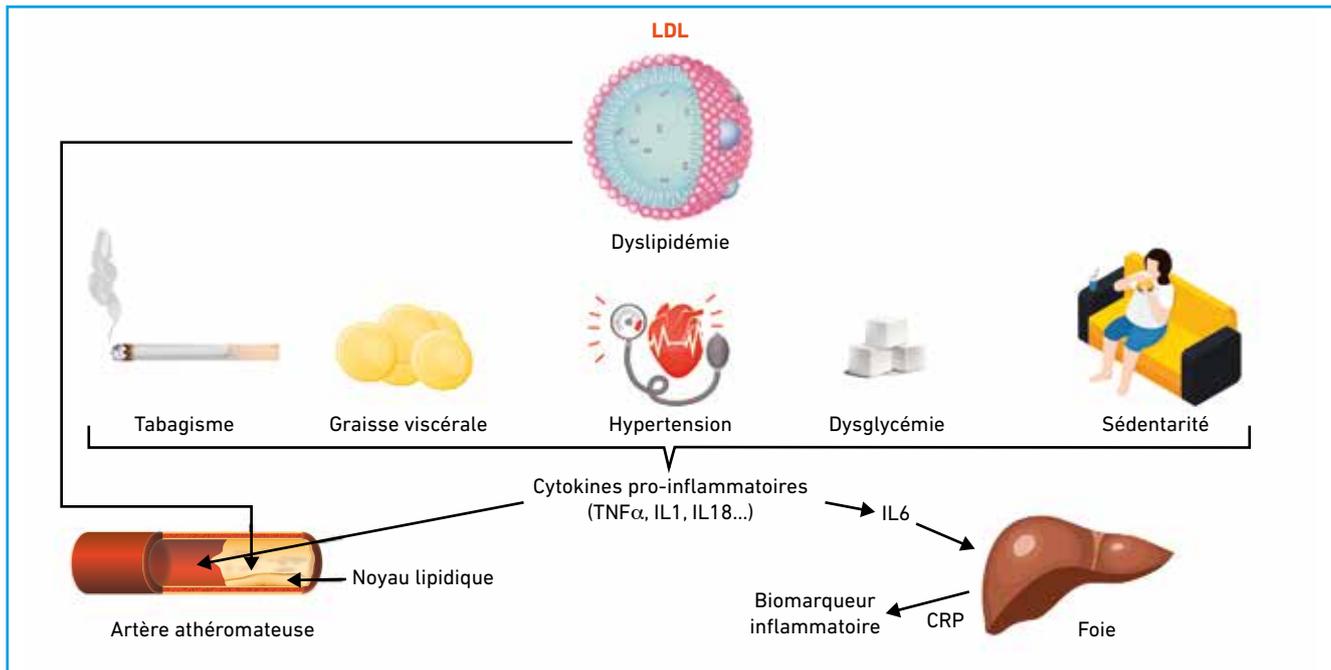
### Le cholestérol, à l'origine de l'inflammation vasculaire

Il ne faut toutefois pas oublier qu'à l'origine de l'inflammation, il y a le cholestérol [14]. Comme tout lipide, insoluble

dans le sang en raison de son caractère hydrophobe, le cholestérol est transporté dans le plasma sous forme de lipoprotéines caractérisées en fonction de leur taille. Les lipoprotéines les plus athérogènes sont les lipoprotéines de faible densité (*low-density lipoproteins*, LDL), alors que les lipoprotéines de haute densité (*high-density lipoproteins*, HDL), qui interviennent dans le transport réverse du cholestérol vers le foie où il est éliminé dans la bile, exercent des effets plutôt protecteurs contre l'athérosclérose. La reconnaissance des LDL se fait par l'apolipoprotéine B100 (ApoB-100), fraction protéique des LDL qui se lie aux récepteurs du LDL (LDLR). Les individus porteurs de certaines mutations de gènes codant pour les récepteurs LDL, ou de gènes impliqués dans le métabolisme des lipoprotéines, présentent une hypercholestérolémie familiale. Dans cette maladie génétique, où l'on naît avec un taux très anormalement élevé de cholestérol, le risque de faire un accident cardiovasculaire est multiplié par plus de 10 [15].

De très nombreuses études épidémiologiques ont montré qu'il existe pour chaque classe d'âge une relation positive entre la concentration du cholestérol sanguin et le risque d'infarctus du myocarde [16]. Toutefois, le cholestérol est nécessaire, mais son expression morbide dépend d'autres éléments liés à la réponse vasculaire locale et à d'autres facteurs de risque tels que l'hypertension, le tabagisme, le diabète, l'obésité et la sédentarité, qui tous agissent *in fine* sur la réponse inflammatoire vasculaire (**fig. 1**).

Aussi bien dans les modèles animaux que chez l'Homme, il est courant d'observer des lésions d'athérosclérose très variables pour un même niveau de cholestérol. En revanche, l'athérosclérose est inexistante si les niveaux de cholestérol sont suffisamment bas. Des sujets porteurs d'une mutation sur le gène *PCSK9*, qui contrôle les taux sanguins de cholestérol, ne souffrent quasiment



**Fig. 1 :** Facteurs de risque influençant l'athérogenèse par le biais d'effets sur l'inflammation, évaluée par la CRP, protéine de la phase aiguë produite par le foie en réponse à l'IL6. Les cytokines pro-inflammatoires, comme l'IL1 $\beta$  ou le TNF $\alpha$ , peuvent favoriser l'athérosclérose en agissant directement au niveau de la paroi artérielle, et en favorisant la progression et les complications thrombotiques des plaques.

jamais d'infarctus du myocarde [17]. Ces individus ont dès leur naissance, et tout au long de leur vie, des taux de cholestérol LDL sanguin extrêmement bas (en moyenne 1 g/L) comparés à la population générale pour laquelle les valeurs considérées comme normales se situent autour de 1,5 g/L.

De la même façon, la prévalence d'athérosclérose coronaire chez des individus vivant encore comme des cueilleurs-chasseurs en Bolivie, les Tsimanes, avec des taux de cholestérol LDL de l'ordre de 0,9 g/L, est quasiment nulle [18]. Afin d'être efficace, la baisse du cholestérol doit toutefois commencer très tôt dans la vie de l'individu, les lésions d'athérosclérose se développant dès le plus jeune âge.

### Rétention intimale et oxydation des LDL

La pénétration et la rétention sous-endothéliale des lipoprotéines conte-

nant l'ApoB-100, en particulier les LDL, sont les événements initiateurs de l'athérosclérose. Le transport des LDL à travers l'endothélium se fait par transcytose du sang vers la paroi. Il s'agit d'un mécanisme spécifique impliquant les récepteurs SR-B1 (*scavenger receptor class B type 1*) et ALK1 (*activin receptor-like kinase 1*) exprimés par les cellules endothéliales qui se lie à l'ApoB-100 [19]. La rétention des LDL dans l'intima dépend de l'interaction électrostatique entre les protéoglycanes de la matrice extracellulaire et l'ApoB-100 [20].

Les LDL natives ne présentent pas de risque athéromateux. Elles deviennent athérogènes après avoir subi des modifications oxydatives dans la paroi [21]. Une fois retenues dans la matrice extracellulaire, les LDL forment des agrégats particulièrement sensibles à l'oxydation par des enzymes de type phospholipase A2, ou des radicaux libres produits par les cellules endothéliales, les cellules musculaires lisses ou les macrophages. Les modifications conformationnelles de

l'ApoB-100 qui s'ensuivent entraînent la perte de reconnaissance des LDL par son récepteur spécifique, mais leur confèrent la capacité de se lier à des récepteurs, dits éboueurs (*scavengers*), comme SR-AI, SR-AII, CD36 et CD68, exprimés par les macrophages.

### Diversité des cellules immunitaires innées dans l'athérosclérose

L'accumulation anormale de cholestérol dans l'intima de la paroi vasculaire déclenche une réaction inflammatoire [14]. Dans des modèles expérimentaux, on observe couramment qu'après l'initiation d'un régime riche en matières grasses, des leucocytes (monocytes et lymphocytes) s'accrochent aux cellules endothéliales dans des endroits bien spécifiques de l'arbre artériel, là où apparaîtront plus tard les lésions d'athérosclérose. Normalement, l'endothélium résiste à l'attachement des leucocytes, mais sous l'action des LDL

## I Revues générales

### POINTS FORTS

- Le cholestérol est un facteur de risque nécessaire, mais pas suffisant, de l'athérosclérose : en dessous d'un certain seuil de LDL cholestérol plasmatique, l'athérosclérose est inexistante, mais au-dessus de ce seuil, pour un même taux plasmatique de LDL cholestérol, l'étendue de l'athérosclérose peut être très variable.
- C'est la réaction inflammatoire vasculaire déclenchée par l'accumulation de LDL dans la paroi qui est responsable de la pathologie athéromateuse.
- L'inflammation vasculaire fait intervenir l'immunité innée, avec un rôle essentiel des monocytes/macrophages, et l'immunité adaptative par les lymphocytes T et B.
- La réponse immunitaire adaptative de type Th1 est pro-athérogène ; les lymphocytes T régulateurs sont protecteurs.
- En prévention secondaire, des traitements ciblant spécifiquement l'inflammation (anticorps anti-IL1 $\beta$  et colchicine) réduisent significativement l'incidence d'événements cardiovasculaires en l'absence d'effets sur les lipides.

oxydées (LDLox), les cellules endothéliales sécrètent des chimiokines, comme MCP1/CCL2, qui attirent les monocytes, et expriment des molécules d'adhérence, comme ICAM-1 et VCAM-1, qui facilitent leur attachement à l'endothélium. Une fois fixés à l'endothélium, les monocytes s'infiltrant dans l'intima à travers les jonctions intercellulaires. Ils se différencient, sous l'effet du facteur de croissance hématopoïétique CSF-1 (*colony-stimulating factor-1*), en macrophages capables d'absorber de grandes quantités de LDLox, grâce à leurs récepteurs *scavengers*, pour se transformer en cellules spumeuses. Ils sécrètent aussi des cytokines pro-inflammatoires, dont l'IL1 $\beta$ , entretenant ainsi l'inflammation. L'accumulation de cellules spumeuses contribue à la formation d'un noyau lipidique (ou nécrotique) qui contient à la fois beaucoup de cholestérol et de débris de cellules mortes, essentiellement par apoptose [22].

Des travaux récents font état de capacités de réplication importantes des macrophages dans la plaque, par l'in-

termédiaire du récepteur SR-A, et d'une polarisation phénotypique qui dépend du microenvironnement [23]. On distingue de façon dichotomique la polarisation phénotypique dite "classique" de type M1, dont l'activité est pro-inflammatoire, et l'activation dite "alternative" de type M2, qui participe à la régulation de l'inflammation et à la réparation tissulaire [24].

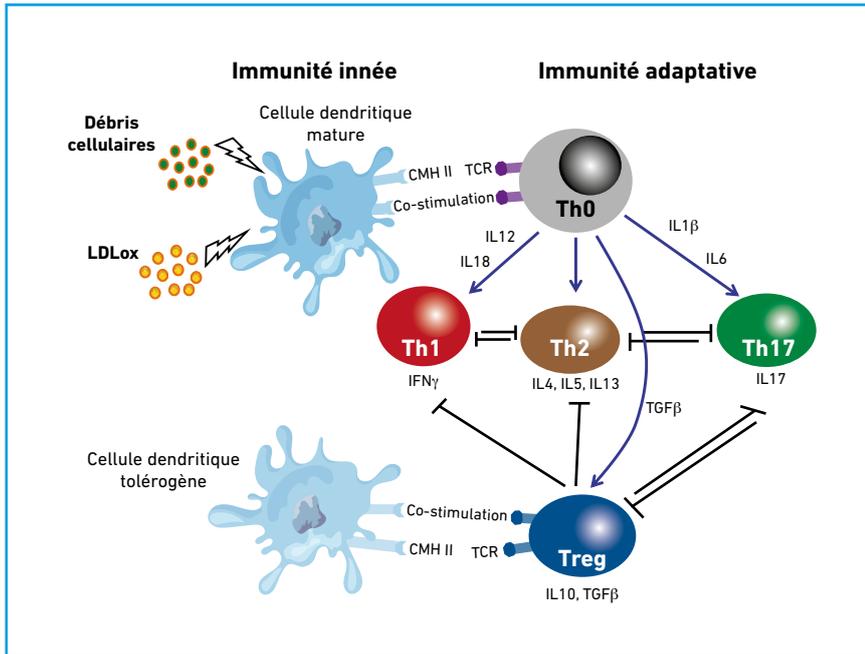
#### Fonctions adaptatives des cellules immunitaires dans l'athérosclérose

Tout comme les monocytes et les macrophages présentent une hétérogénéité phénotypique et fonctionnelle, il en va de même pour les cellules du système immunitaire adaptatif (**fig. 2**). Les lymphocytes T CD4+ sont présents dans les plaques surtout au stade précoce où ils représentent 10 à 20 % de la population cellulaire totale. Parmi les antigènes reconnus par les lymphocytes T CD4+, des peptides d'ApoB-100 ont été identifiés chez l'homme [25].

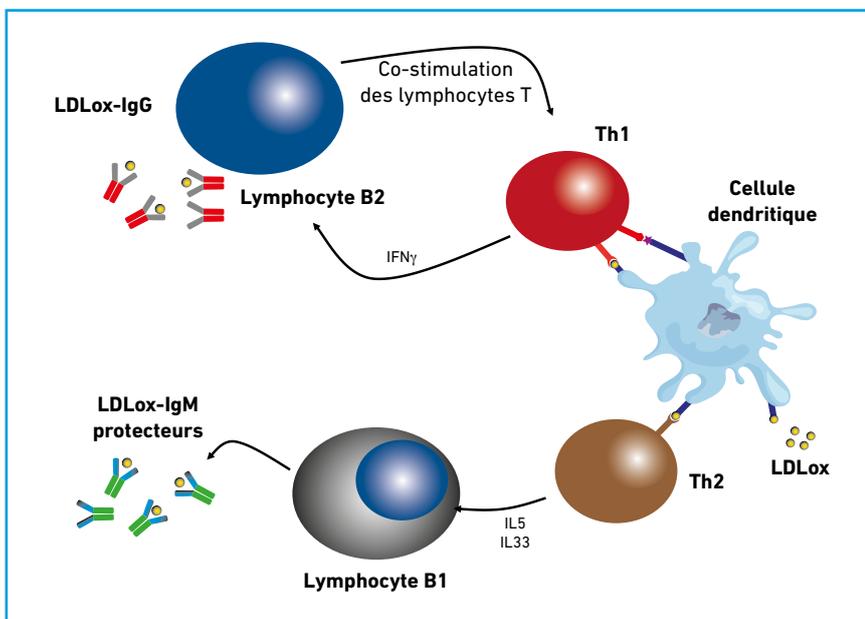
Les lymphocytes T impliqués dans l'athérosclérose sont essentiellement de type Th1, caractérisés par la production de grandes quantités d'interféron gamma (IFN $\gamma$ ), contrairement aux lymphocytes T de type Th2 qui produisent de l'IL4, de l'IL5 et de l'IL13 [26]. Ceux-ci ont d'abord été considérés comme protecteurs contre l'athérosclérose. S'agissant du rôle de l'IL4, les résultats expérimentaux restent contradictoires. En revanche, l'IL13 est clairement anti-athérogène [27]. Le rôle d'une autre sous-population de lymphocytes T, Th17, qui produit l'IL17, une cytokine à activité inflammatoire impliquée dans le recrutement et l'activation des neutrophiles, reste controversé [28].

À l'inverse, les lymphocytes T régulateurs (Tregs), qui ont un rôle essentiel dans le maintien de l'homéostasie immunitaire et dans la prévention de l'auto-immunité, exercent un effet protecteur contre l'athérosclérose [29]. Ils sont capables d'inhiber l'activité des lymphocytes T pathogènes autoréactifs, qu'ils soient de type Th1 ou Th2, en sécrétant essentiellement de l'IL10, du TGF $\beta$  et de l'IL35. Une étude prospective chez l'homme a montré que de faibles taux circulants de cellules Treg CD4+ Foxp3+ sont associés à un risque accru d'événements coronariens aigus [30].

L'immunité humorale et les lymphocytes B participent également à l'athérosclérose (**fig. 3**). On retrouve des lymphocytes B de manière très ponctuelle dans les plaques d'athérosclérose, mais des anticorps de type IgM et IgG sont détectés en grande quantité dans les plaques dès les premiers stades de la maladie. Dans des modèles expérimentaux, l'administration d'anticorps anti-CD20 déplaçant les lymphocytes conventionnels B2 s'accompagne d'une réduction importante de l'athérosclérose [31]. La déplétion lymphocytaire B provoque une profonde désactivation lymphocytaire T CD4+ avec une forte diminution de la production de cytokines pro-athérogènes comme l'IFN $\gamma$ .



**Fig. 2 :** Les cellules dendritiques matures activent les lymphocytes Th0 naïfs en cellules T effectrices par trois signaux simultanés : 1) l'engagement du récepteur des cellules T des lymphocytes T naïfs par les molécules du CMH II chargées en peptide antigénique ; 2) la transmission d'un signal de co-stimulation ; 3) la sécrétion de cytokines. Les cellules Th1, Th2 ou Th17 se caractérisent par les cytokines qu'elles libèrent. Les cellules dendritiques tolérogènes orientent les cellules Th0 vers un phénotype Treg. Les interactions complexes entre les différents sous-ensembles de lymphocytes T CD4+ impliqués dans l'athérosclérose sont représentées schématiquement. TCR: récepteur des lymphocytes T; CMH: complexe majeur d'histocompatibilité; Th: cellule T auxiliaire; Treg: T-régulateur; LDLox: LDL oxydée.



**Fig. 3 :** Les lymphocytes B1, stimulés par l'IL5 ou l'IL33 produite par des lymphocytes Th2, sécrètent des anticorps naturels anti-LDLox de type IgM, athéroprotecteurs. Les lymphocytes conventionnels B2 favorisent l'athérosclérose en stimulant l'activation des lymphocytes T et la polarisation Th1, et en sécrétant des anticorps anti-LDLox de type IgG.

Les anticorps de type IgG et IgM dirigés contre les épitopes de LDLox sont présents dans le sang chez l'animal et chez l'homme [31]. Les anticorps naturels, essentiellement de type IgM, sécrétés par les lymphocytes B1, constituent une première ligne de défense contre les infections. Ils exercent un effet athéroprotecteur en se fixant sur les LDLox, ce qui empêche leur liaison aux *scavengers* récepteurs et freine la formation des cellules spumeuses. Les IgM anti-LDLox sont présents dans le sang des patients coronariens et dans les plaques d'athérosclérose, et des taux élevés d'IgM anti-LDLox sont associés à un risque cardiovasculaire diminué [32]. À l'inverse, les anticorps anti-LDLox de type IgG sont produits par les lymphocytes conventionnels B2. Les complexes immuns qu'ils forment avec les LDL exercent des activités pro-inflammatoires et pro-athérogènes en activant les macrophages par leur récepteur Fcγ [31]. Leur taux circulant est positivement corrélé à la sévérité de la maladie coronarienne [32].

## Conclusion

La fin du xx<sup>e</sup> siècle a été caractérisée par une évolution rapide des concepts physiopathologiques de l'athérosclérose. L'introduction des statines comme hypolipémiants puissants aux cours des années 1980, puis plus récemment des inhibiteurs de PCSK9, a permis d'établir de façon incontestable le rôle du cholestérol comme principal facteur de risque de l'athérosclérose. Le caractère inflammatoire indéniable de la maladie s'est aussi affirmé avec les résultats positifs des études CANTOS, COLCOT et LoDoCo2, qui ciblent l'IL1β et l'inflammasome chez les patients athéromateux.

D'autres études d'intervention récentes chez des patients souffrant de maladies chroniques inflammatoires, comme la polyarthrite rhumatoïde, le lupus érythémateux disséminé ou le psoriasis, ont également démontré le bénéfice d'une immunothérapie par anticorps

## I Revues générales

anti-TNF $\alpha$  ou anti-IL17 pour diminuer le surrisque cardiovasculaire de ces patients [33].

Il reste encore beaucoup de travail pour optimiser les traitements anti-inflammatoires, minimiser les effets indésirables et affiner la sélection des patients. Néanmoins, ce long chemin allant du laboratoire jusqu'au lit du patient ouvre une nouvelle voie pour réduire le risque résiduel qui subsiste malgré les traitements actuels hypolipémiants de l'athérosclérose.

### BIBLIOGRAPHIE

- KANNEL WB, DAWBER TR, KAGAN A. Factors of risk in the development of coronary heart disease—six year follow-up experience: The Framingham Study. *Ann Intern Med*, 1961;55:33-50.
- BROWN MS, GOLDSTEIN JL. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science*, 1986;232:34-47.
- ENDO A. A historical perspective on the discovery of statins. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*, 2010;86:484-493.
- RIDKER PM. A test in context: high-sensitivity C-reactive protein. *J Am Coll Cardiol*, 2016;67:712-723.
- RIDKER PM, RIFAI N, CLEARFIELD M *et al.*; Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study Investigators. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med*, 2001;344:1959-1965.
- RIDKER PM, CANNON CP, MORROW D *et al.* C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med*, 2005;352:20-28.
- MORROW DA, DE LEMOS JA, SABATINE MS *et al.* Clinical relevance of C-reactive protein during follow-up of patients with acute coronary syndromes in the Aggrastat-to-Zocor Trial. *Circulation*, 2006;114:281-288.
- RIDKER PM, EVERETT BM, THUREN T *et al.*; CANTOS Trial Group. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med*, 2017;377:1119-1131.
- RIDKER PM, MACFADYEN JG, EVERETT BM *et al.*; CANTOS Trial Group. Relationship of C-reactive protein reduction to cardiovascular event reduction following treatment with canakinumab: a secondary analysis from the CANTOS randomised controlled trial. *Lancet*, 2018;391:319-328.
- TARDIF JC, KOUZ S, WATERS DD *et al.* Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction. *N Engl J Med*, 2019;381:2497-2505.
- NIDORF SM, FIOLET ATL, MOSTERD A *et al.*; LoDoCo2 Trial Investigators. Colchicine in Patients with Chronic Coronary Disease. *N Engl J Med*, 2020;383:1838-1847.
- LEUNG YY, YAO HUI LL, KRAUS VB. Colchicine: update on mechanisms of action and therapeutic uses. *Semin Arthritis Rheum*, 2015;45:341-350.
- RIDKER PM, EVERETT BM, PRADHAN A *et al.*; CIRT Investigators. Low-Dose Methotrexate for the Prevention of Atherosclerotic Events. *N Engl J Med*, 2019;380:752-762.
- TEDGUI A, MALLAT Z. Cytokines in atherosclerosis: pathogenic and regulatory pathways. *Physiol Rev*, 2006;86:515-581.
- SLACK J. Risks of ischaemic heart-disease in familial hyperlipoproteinaemic states. *Lancet*, 1969;2:1380-1382.
- SINGH GM, DANAEI G, FARZADFAR F *et al.* The age-specific quantitative effects of metabolic risk factors on cardiovascular diseases and diabetes: a pooled analysis. *PLoS One*, 2013;8:e65174.
- COHEN JC, BOERWINKLE E, MOSLEY TH *et al.* Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med*, 2006;354:1264-1272.
- KAPLAN H, THOMPSON RC, TRUMBLE BC *et al.* Coronary atherosclerosis in indigenous South American Tsimane: a cross-sectional cohort study. *Lancet*, 2017;389:1730-1739.
- HUANG L, CHAMBLISS KL, GAO X *et al.* SR-B1 drives endothelial cell LDL transcytosis via DOCK4 to promote atherosclerosis. *Nature*, 2019;569:565-569.
- HURT-CAMEJO E, CAMEJO G. ApoB-100 Lipoprotein Complex Formation with Intima Proteoglycans as a Cause of Atherosclerosis and Its Possible *Ex vivo* Evaluation as a Disease Biomarker. *J Cardiovasc Dev Dis*, 2018;5:36.
- STEINBERG D. The LDL modification hypothesis of atherogenesis: an update. *J Lipid Res*, 2009;50:S376-381.
- VAN VRÉ EA, AIT-OUELLA H, TEDGUI A *et al.* Apoptotic cell death and efferocytosis in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012;32:887-893.
- ROBBINS CS, HILGENDORF I, WEBER GF *et al.* Local proliferation dominates lesional macrophage accumulation in atherosclerosis. *Nat Med*, 2013;19:1166-1172.
- CHINETTI-GBAGUIDI G, COLIN S, STAELS B. Macrophage subsets in atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol*, 2015;12:10-17.
- KIMURA T, KOBAYAMA K, WINKELS H *et al.* Regulatory CD4+ T Cells Recognize Major Histocompatibility Complex Class II Molecule-Restricted Peptide Epitopes of Apolipoprotein B. *Circulation*, 2018;138:1130-1143.
- AIT-OUELLA H, SAGE AP, MALLAT Z *et al.* Adaptive (T and B cells) immunity and control by dendritic cells in atherosclerosis. *Circ Res*, 2014;114:1640-1660.
- CARDILO-REIS L, GRUBER S, SCHREIER SM *et al.* Interleukin-13 protects from atherosclerosis and modulates plaque composition by skewing the macrophage phenotype. *EMBO Mol Med*, 2012;4:1072-1086.
- TALEB S, TEDGUI A, MALLAT Z. IL-17 and Th17 cells in atherosclerosis: subtle and contextual roles. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2015;35:258-264.
- AIT-OUELLA H, SALOMON BL, POTTEAUX S *et al.* Natural regulatory T cells control the development of atherosclerosis in mice. *Nat Med*, 2006;12:178-180.
- 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.
- SAGE AP, TSANTOULAS D, BINDER CJ *et al.* The role of B cells in atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol*, 2019;16:180-196.
- PRASAD A, CLOPTON P, AYERS C *et al.* Relationship of Autoantibodies to MDA-LDL and ApoB-Immune Complexes to Sex, Ethnicity, Subclinical Atherosclerosis, and Cardiovascular Events. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2017;37:1213-1221.
- AIT-OUELLA H, LIBBY P, TEDGUI A. Anticytokine Immune Therapy and Atherothrombotic Cardiovascular Risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2019;39:1510-1519.

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