✘ Histoire naturelle de la rupture de plaque

➥ Impact des lipoprotéines athérogènes sur les composants cellulaires de la paroi artérielle

✔ Dysfonction endothéliale et athérosclérose

✔ Comment aller au-delà de la protection cardiovasculaire apportée par un antihypertenseur?

J. CHAPMAN, P. LESNIK
Unité de Recherches sur les Dyslipoprotéinémies et l'Athérosclérose, INSERM U.551, Hôpital de la Pitié, PARIS.

Impact des lipoprotéines athérogènes sur les composants cellulaires de la paroi artérielle

Les événements physiologiques conduisant à l'athérosclérose découlent des effets délétères des différents facteurs de risque cardiovasculaires sur l'arbre artériel.

La conjugaison des activités athérogènes et anti-athérogènes des lipoprotéines, la tension artérielle, les dommages endothéliaux, l'inflammation, les mécanismes immuno-inflammatoires et les facteurs hémostatiques vont servir de terreau à la pathologie.

Parmi ces facteurs de risque, la dyslipidémie et l'hypertension artérielle agissent de manière synergique, en favorisant la pénétration et l'accumulation dans l'espace intimal des lipoprotéines athérogènes riches en cholestérol favorisant à terme la formation de LDL pro-inflammatoires et oxydées.

Une approche thérapeutique intégrée de la réduction du risque cardiovasculaire est essentielle pour atténuer la progression des plaques d'athérosclérose. En effet, parmi les facteurs de risque cardiovasculaires principaux, la dyslipidémie et l'hypertension artérielle constituent des cibles prioritaires pour des interventions pharmacologiques. C'est ainsi que non seulement la dysfonction endothéliale mais également l'accumulation de cholestérol, le stress oxydant et l'inflammation pourront être efficacement atténués.

La physiopathologie de l'athérosclérose implique des interactions complexes entre des facteurs de risque non modifiables (âge, sexe, antécédents familiaux…) et modifiables (dyslipidémie, hypertension, diabète et hyperglycémie, tabagisme, obésité viscérale, insulinorésistance). Ces facteurs exercent des effets délétères au niveau de la paroi artérielle et sont manifestes à travers leurs effets sur les lipoprotéines athérogènes et non athérogènes, la pression sanguine, la dysfonction endothéliale, le stress oxydant, l'inflammation, les facteurs hémostatiques et les mécanismes des réponses immunitaires [1].

Sur le plan anatomo-pathologique, l'athérosclérose évolue en trois stades clés : la strie lipidique, la lésion fibrolipidique et la lésion complexe. Les études de Stary [2] suggèrent que ces lésions évoluent progressivement avec l'âge du sujet, en passant successivement d'un type de lésion au type immédiatement supérieur.

Les sites de prédilection de formation des lésions d'athérome concernent typiquement les sites de bifurcation ou d'abouchement des artères de grand et de moyen calibres (artères intercostales au niveau de l'aorte abdominale). C'est à ces endroits que s'exercent les effets des facteurs majeurs de risque cardiovasculaire (hypertension, dyslipidémie, hyperglycémie du diabète…), de même que les forces de cisaillement non laminaires, donc faibles ou négatives, dues aux perturbations du flux sanguin (voir 3e article de cette série). Normalement, les forces de cisaillement laminaires sont constantes et maintiennent les cellules endothéliales dans un phénotype anti-inflammatoire, anti-oxydant et anti-thrombotique. L'impact des facteurs de risque et/ou des forces de cisaillement négatives peut induire une activation de l'endothélium vasculaire qui a trois caractéristiques principales :

– une perméabilité endothéliale aux solutés significativement augmentée facilitant la pénétration des lipoprotéines athérogènes,

– une expression d'intégrines ou protéines d'adhésion (telles que VCAM-1 et ICAM-1) à la surface

de l'endothélium qui participent à la réaction inflammatoire. Ces protéines se lient en effet spécifiquement aux récepteurs des cellules inflammatoires comme les monocytes, permettant leur adhésion, puis leur pénétration dans l'intima artériel,
– une induction d'un stress oxydatif qui altère de nombreuses fonctions de l'endothélium dont le tonus vasomoteur. Ce phénomène biologique complexe est également induit par les effets de divers facteurs de risque (hypertension, hypercholestérolémie, diabète et tabac), via une réduction de la biodisponibilité du monoxyde d'azote (NO). Une réduction de la biodisponibilité du NO peut résulter de l'augmentation de la dégradation du NO par les radicaux libres oxygénés (appelés ROS pour "reactive oxygen species"). Le radical libre le plus impliqué dans l'inactivation du NO est l'anion superoxyde (O_2^-) qui semble être produit principalement par la NADH/NADPH oxydase endothéliale. L'activité de cette enzyme est régulée par les forces mécaniques (ou forces de cisaillement), par les cytokines et les hormones ; tous ces stimuli entraînent une augmentation soutenue de l'activité de l'oxydase.

ACCUMULATION DE LDL DANS LA PAROI ARTERIELLE : UNE ETAPE CLE DE LA SURVENUE DE LESIONS D'ATHEROSCLEROSE

Une accumulation prélésionnelle de lipoprotéines de basse densité (LDL), riches en cholestérol, constitue une caractéristique clé des lésions précoces au sein de la paroi artérielle. Cette accumulation résulte directement de l'augmentation de la perméabilité endothéliale et d'une rétention préférentielle due à des liaisons électrostatiques entre l'apolipoprotéine B100 des particules LDL et les protéoglycanes chargés négativement de la matrice extracellulaire [3]. L'accumulation sous-endothéliale des LDL est particulièrement favorisée chez les sujets hypercholestérolémiques, c'est-à-dire qui présentent un taux circulant élevé de particules LDL (***fig. 1***). L'accumulation des LDL au niveau intimal reflète un déséquilibre entre leurs flux d'entrée et de sortie ; la rétention matricielle de ces particules constitue un élément clé empêchant leur sortie de l'intima artériel.

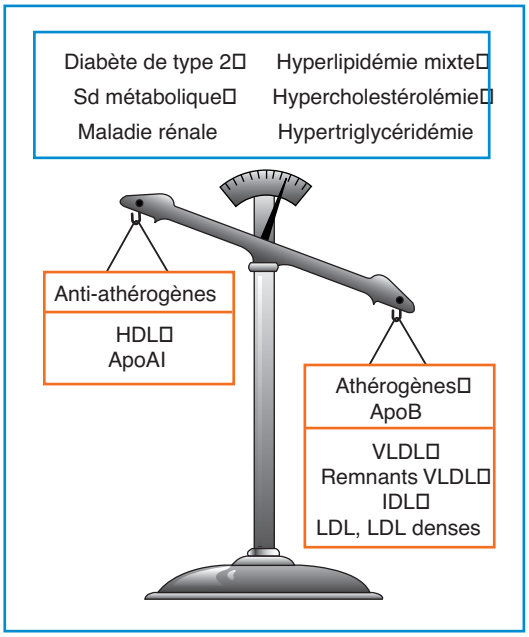

Fig. 1 : *Dyslipidémie athérogène.*

L'hypertension artérielle et les dyslipidémies favorisent le développement de la pathologie vasculaire, notamment via la dysfonction endothéliale. L'hypertension et les dyslipidémies, fréquemment associées, sont d'ailleurs parmi les facteurs de risque majeurs des accidents cardiovasculaires prématurés. Les données de la littérature suggèrent qu'ils agissent de manière synergique plutôt qu'additive, et que les processus pathologiques impliqués semblent de même nature (***fig. 2***). La vasodilatation endothélium-dépendante est significativement altérée ($p < 0,05$) chez les patients hypertendus en comparaison avec les sujets normotendus [4]. La pression transmurale accrue augmente la perméabilité de l'endothélium aux macromolécules extracellulaires et aux lipoprotéines athérogènes, favorisant la formation de cellules spumeuses d'origine macrophagique et la prolifération des cellules musculaires lisses. De façon concomitante, la production de NO est réduite et celle d'endothéline-1 augmentée dans la paroi artérielle. Ces effets sont notamment mis en évidence dans l'intima artériel de lapin où l'accumulation de LDL radiomarquées est plus importante à 120-140 mmHg qu'à 70 mmHg [5]. Le remodelage artériel est une caractéristique additionnelle de l'hypertension et représente un autre mécanisme potentiel de l'athérogenèse.

L'hypertension favorise la fibrose, l'inflammation, l'apoptose, la diminution du diamètre artériel, le stress oxydant et l'oxydation des LDL dans le mur artériel.

L'importance du cholestérol et des particules LDL dans l'athérogenèse n'est plus contestée depuis que les essais cliniques de prévention primaire et secondaire chez les sujets hypercholestérolémiques ont démontré qu'il était possible de réduire le risque cardiovasculaire en diminuant le cholestérol-LDL par un traitement hypolipémiant à base de statines [6]. Avec les lipoprotéines de très basse densité (VLDL), les "remnants" de VLDL, les lipoprotéines de densité intermédiaire (IDL) et la lipoprotéine Lp(a), les LDL font partie de l'ensemble des lipoprotéines athérogènes dont les taux élevés sont étroitement associés à un risque cardiovasculaire augmenté et fréquemment à une athérosclérose précoce (***fig. 1***). Ces particules contiennent toutes l'apo B100 en tant qu'apoprotéine majeure et du cholestérol en proportion différente ; de plus, elles favorisent l'athérogenèse au cours de toutes ces étapes clés, c'est-à-dire l'initiation, la progression et la rupture [7].

ROLE DU STRESS OXYDATIF

En conséquence du stress oxydatif présent au sein de l'endothélium activé, les composants lipidiques et protéiques des LDL subissent des modifications oxydatives (***fig. 3***). D'ailleurs, les radicaux lipidiques tels que l'anion superoxyde peuvent réagir avec le NO pour former le peroxynitrite, agent qui catalyse l'oxydation des acides gras poly-insaturés, composants essentiels des phospholipides et des esters de cholestérol dans les particules LDL [8]. L'activation endothéliale et le stress oxydant avec lequel elle est intimement associée, constituent donc des facteurs clés dans la formation intimale des LDL contenant des lipides oxydés. Les LDL oxydées possèdent une activité pro-inflammatoire intrinsèque importante due principalement à leur contenu en phospholipides (PL) oxydés. C'est ainsi que de nombreux monocytes seront recrutés au niveau intimal.

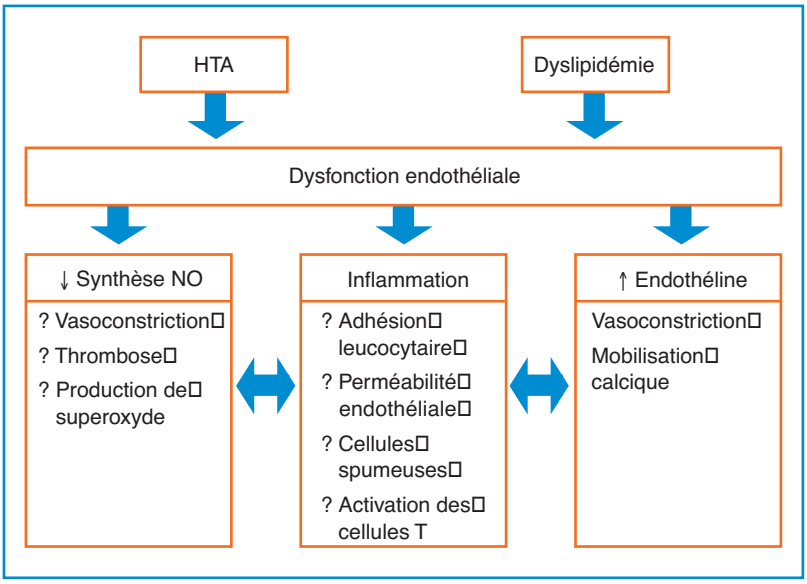

Fig. 2 : *Interaction de l'HTA et de la dyslipidémie sur le risque d'athérosclérose (D'après [18]).*

La charge négative des LDL oxydées, qui résulte de l'interaction covalente entre les produits d'oxydation (les aldéhydes) des acides gras poly-insaturés des PL et des esters de cholestérol et les résidus de lysine et d'arginine de l'apo B100, déclenche leur liaison aux récepteurs "scavengers" des monocytes-macrophages sous-intimaux. Suite à l'internalisation des LDL oxydées, les macrophages accumulent d'importantes quantités de cholestérol sous forme de gouttelettes d'esters de cholestérol, se transformant ainsi en cellules spumeuses. Les macrophages captent les LDL oxydées par l'intermédiaire des récepteurs "scavengers" (SR-AI, SR-AII, CD36, CD68) qui ne sont pas sous le contrôle négatif du contenu intracellulaire en cholestérol.

Les cellules spumeuses d'origine macrophagique représentent un élément clé des lésions d'athérosclérose, aussi bien au niveau des stries lipidiques que des plaques complexes. A une étape plus avancée de l'athérogenèse, une chape fibreuse constituée majoritairement de cellules musculaires lisses vient coiffer la masse lipidique, donnant naissance à la plaque fibrolipidique. De plus, des lymphocytes T sont également présents en quantité abondante, représentant environ 20 % des cellules totales, en bordure de la plaque et dans la chape fibreuse [9]. Il est à signaler que les cellules musculaires lisses, dont la prolifération dans l'intima est un élément central du processus de la constitution d'une plaque,

assurent sa stabilité grâce à leur production de protéines de la matrice extracellulaire, et notamment du collagène, d'élastine et des protéoglycanes.

ROLE DE L'INFLAMMATION

Les liens entre l'hypercholestérolémie et la création d'une réaction inflammatoire au sein du tissu vasculaire sont résumés sur la ***figure 3***. Les LDL oxydées exercent un pouvoir chimio-attractant sur les monocytes, favorisent leur différenciation en macrophages résidents et, en revanche, inhibent leur mobilité [10].

Les macrophages de la plaque contribuent à sa formation, en synthétisant un certain nombre de facteurs de croissance vasculaires. Ainsi, l'analyse des lésions d'athérome de la carotide humaine par immuno-histochimie révèle la présence de PDGF-B dans les macrophages [11] et l'expression accrue de son récepteur (le récepteur de type b) sur les cellules musculaires lisses adjacentes [12], étayant ainsi l'hypothèse d'une prolifération des cellules musculaires lisses induite par la coopération avec les macrophages.

Les monocytes/macrophages dans la plaque ont la capacité de s'y multiplier [13]. Le M-CSF (monocyte-colony stimulating factor), facteur hématopoïétique de différenciation et de prolifération des monocytes, est produit localement par les cellules endothéliales et les cellules musculaires lisses (CML) de la plaque d'athérosclérose humaine. La multiplication et la différenciation des monocytes/macrophages dans la plaque sont d'une importance capitale dans l'athérogenèse, comme en témoigne l'absence quasi totale de

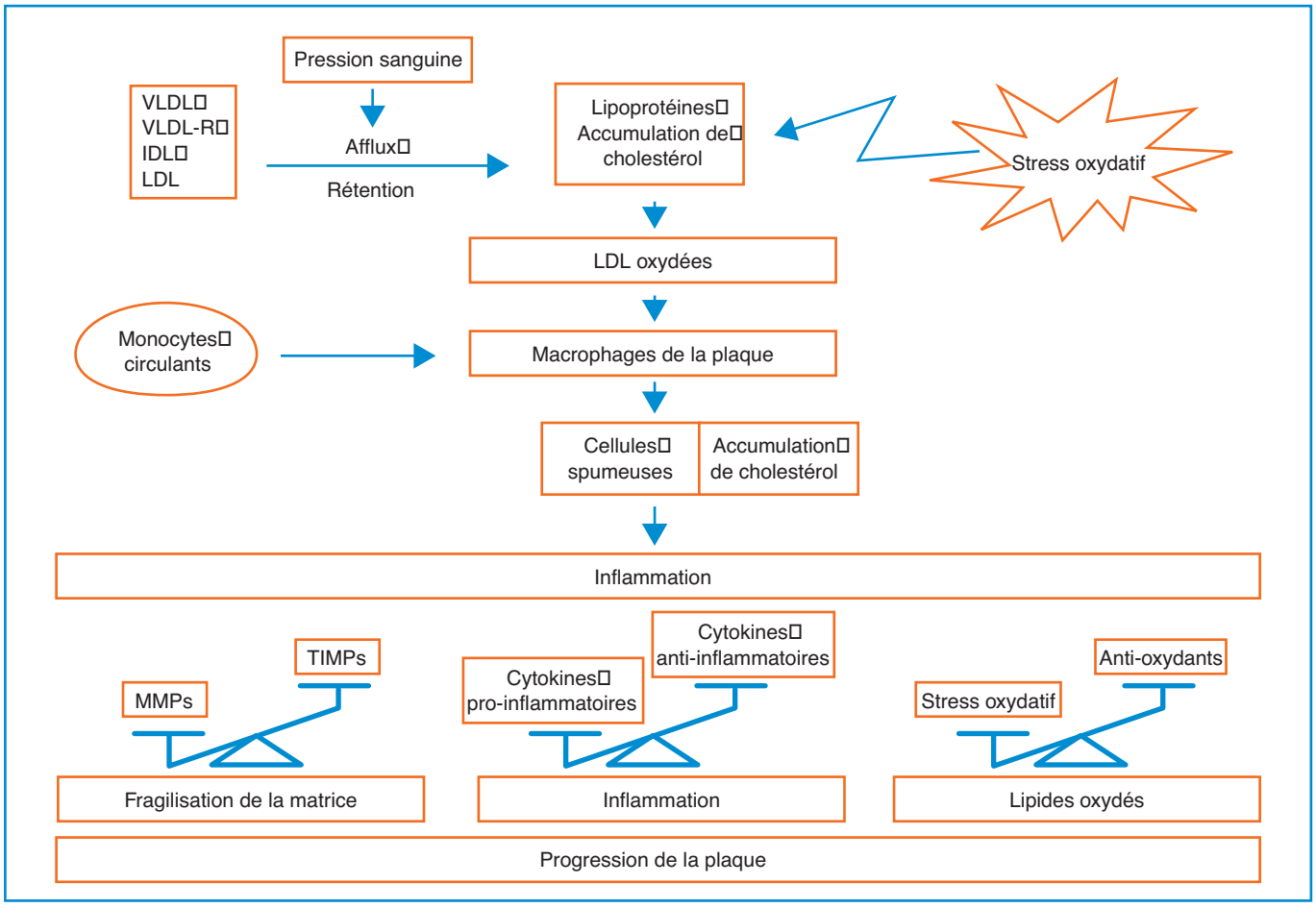

Fig. 3 : *Inflammation et athérogenèse : rôle de la dyslipidémie et de l'HTA.*

lésions athéroscléreuses chez les souris apoE$^{-/-}$ déficientes en M-CSF [14]. 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 pro-inflammatoires.

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 lymphocytes CD4^{+}. La présence de ces lymphocytes T est importante, puisqu'ils témoignent 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" caractérisé par l'expression de la molécule CD45RO [1]. L'ensemble de ces données indique que ces cellules sont activées de manière chronique. Les cellules musculaires lisses 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 CD40/CD40L d'activation lymphocytaire 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 [15].

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) [15]. Un grand nombre de cytokines pro-inflammatoires sont présentes dans la plaque athéroscléreuse : TNF-α, IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, IL-18, 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 par les cellules endothéliales des molécules d'adhérence VCAM-1 et ICAM-1. Les cytokines peuvent par ailleurs moduler l'activité des CML.

Points forts

- **Les facteurs de risque cardiovasculaires, tels que hypertension, dyslipidémie, diabète et tabagisme expriment leur athérogénicité au niveau de l'endothélium vasculaire, résultant en une activation endothéliale.**
- **L'activation endothéliale est caractérisée par une augmentation de la perméabilité membranaire, l'induction d'un stress oxydant et l'expression de protéines d'adhésion pour les cellules inflammatoires (monocytes).**
- **L'hypertension et la dyslipidémie agissent de façon synergique en favorisant l'accumulation sous-intimale des lipoprotéines athérogènes riches en cholestérol et le développement d'un stress oxydant.**

La production des collagènes de type I et III par les cellules musculaires lisses est fortement inhibée par l'IFN-γ. De plus, l'IL-1 et le TNF-α induisent l'expression par les cellules musculaires lisses de métalloprotéinases (MMP) 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 la MMP-3 qui dégrade les protéoglycanes et l'élastine. L'activité des MMP est inhibée par des inhibiteurs tissulaires de métalloprotéinases (tissue inhibitor of metalloproteinases, TIMP-1, 2) produits 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 où l'IL-1, le TNF-γ et l'IFN-γ sont exprimés, à une augmentation des 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 niveau des TIMP, avec comme conséquence une dégradation de la matrice extracellulaire et une fragilisation de la chape fibreuse. 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 athéroscléreuses avec une forte augmentation du contenu en collagène, confirmant l'importance de l'IFN-γ comme régulateur négatif de la production des protéines matricielles.

Les cytokines pro-inflammatoires de la plaque peuvent aussi intervenir dans les complications thrombotiques associées à l'athérosclérose [1]. 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) et suppriment l'activité anticoagulante relayée par le système thrombomoduline-protéine C en diminuant l'expression de la thrombomoduline. 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.

Malgré le fait que l'athérosclérose résulte d'une réaction inflammatoire chronique à localisation intimale, elle s'accompagne de la production de cytokines anti-inflammatoires telles que IL-4, IL-13, TGF-β et IL-10. Les cytokines anti-inflammatoires sont en général produites par les lymphocytes T de type Th2, mais l'IL-10 est également produite en grandes quantités par les macrophages et elle intervient dans le contrôle direct de la production de TNF-α. Par ailleurs, l'IL-10 inhibe l'expression par les macrophages des métalloprotéinases MMP-1 et MMP-9, et stimule l'expression de l'inhibiteur endogène des MMP, le TIMP-1. Elle inhibe l'activation du facteur de transcription NF-κB, ainsi que l'expression par les monocytes activés du TF. L'ensemble de ces propriétés confère à l'IL-10 un rôle potentiellement anti-athérogène et anti-thrombotique. 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 [1].

ROLE DE L'APOPTOSE

La plaque d'athérome est le siège d'intenses processus apoptotiques [10, 16]. L'apoptose survient essentiellement dans les macrophages, mais tous les types cellulaires de la plaque peuvent être affectés, y compris les cellules endothéliales situées en aval de la sténose maximale et exposées à des faibles niveaux de cisaillement.

La réaction inflammatoire détermine en grande partie le taux de cellules en apoptose dans la plaque d'athérome. Les cytokines pro-inflammatoires sont capables d'induire l'apoptose de tous les types cellulaires de la plaque, en partie par la production excessive de monoxyde d'azote conduisant à la formation de peroxynitrite [10]. L'expression de la NO synthase inductible est directement corrélée à la survenue du phénomène d'apoptose dans la plaque d'athérome humaine [1]. A l'inverse, l'expression locale de cytokines anti-inflammatoires comme l'interleukine-10 est associée à une diminution de l'expression de la NO synthase inductible et à une diminution de l'apoptose dans la plaque [1].

Les données les plus actuelles font jouer un rôle déterminant à l'apoptose dans la formation du thrombus 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 des macrophages 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.

Les plaques stables sont caractérisées par la présence d'une chape fibreuse épaisse enrichie en CML et en collagène [17]. Les CML de la chape proviennent de cellules ayant migré à partir de la média à travers la limitante élastique interne et proliféré dans l'intima. La structure de la chape fibromusculaire constituée, souvent organisée en unités lamellaires avec des CML redevenues contractiles, laisse penser qu'il s'agit là d'un phénomène de type cicatriciel, la média originelle étant fréquemment atrophiée ou inexistante, suite probablement à l'activité des MMPs sécrétées par les macrophages.

Les cellules adultes quiescentes de la média sont dans un état contractile, leur taux de renouvellement est très bas et la sécrétion des protéines de la

matrice extracellulaire interrompue. En revanche, après avoir migré dans l'intima, elles changent de phénotype, deviennent "synthétiques", elles prolifèrent et sécrètent en abondance les protéines extracellulaires. Toutefois, les CML provenant de la chape fibreuse de plaques athéroscléreuses sont beaucoup plus sensibles à l'apoptose que les cellules issues de la média [16], ce qui pourrait expliquer l'instabilité de certaines plaques.

CONCLUSION

L'hypertension et les dyslipidémies semblent exercer des effets synergiques sur les processus inflammatoires de l'athérosclérose [18]. L'hypertension favorise un fort influx des lipoprotéines athérogènes dans le sous-endothélium. La rétention des lipoprotéines athérogènes dans l'intima artériel associée au changements de statut redox via l'hypertension vont favoriser l'inflammation et la progression de l'athérosclérose.

Ces interactions complexes entre la fonction endothéliale, l'inflammation, le stress oxydant et la dyslipidémie suggèrent qu'une approche thérapeutique multifactorielle intégrée, pourrait diminuer de façon synergique le risque d'accident cardiovasculaire. ■

Bibliographie

1. Tedgui A, Chapman MJ. Pathogenèse de l'athérosclérose : théories et mécanismes. L'athérosclérose : Physiopathologie, diagnostics, thérapeutiques. Editeurs J.F. Toussaint, M.P. Jacob, L. Lagrost et J. Chapman, Masson, 2003, pp. 45-256.

2. Stary HC, Chandler AB. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis : a report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation,* 1995 ; 92 : 1 355-74.

3. Boren J, Gustafsson M. Role of extracellular retention of low density lipoproteins in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol,* 2000 ; 11 : 451-6.

4. Linder L, Kiowski W. Indirect evidence for release of endothelium-derived relaxing factor in human forearm circulation in vivo : blunted response in essential hypertension. *Circulation*, 1990 ; 81 : 1762-7.

5. Meyer G, Merval R. Effects of pressure-induced stretch and convection on low-density lipoprotein and albumin uptake in the rabbit aortic wall. *Circ Res*, 1996 ; 79 : 532-40.

6. Steinberg D, Gotto AM Jr. Preventing coronary artery disease by lowering cholesterol levels : fifty years from bench to bedside. *JAMA*, 1999 ; 282 : 2043-50.

7. Williams KJ, Tabas I. The response-to-retention hypothesis of early atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1995, 15 : 551-61.

8. Steinberg D, Parthasarathy S. Beyond cholesterol. Modifications of low-density lipoprotein that increase ist atherogenicity. *N Engl J Med*, 1989, 320 : 915-24.

9. Jonasson L, Holm J. Regional accumulations of T cells, macrophages, and smooth muscle cells in the human atherosclerotic plaque. *Atherosclerosis,* 1986 ; 6 : 131-8.

10. Berliner JA, Navab M. Atherosclerosis : basic mechanisms. Oxidation, inflammation, and genetics. *Circulation*, 1995 ; 91 : 2488-96.

11. Ross R, Masuda J. Localization of PDGF-B protein in macrophages in all phases of atherogenesis. *Science,* 1990 ; 248 : 1009-12.

12. Wilcox JN, Smith KM. Platelet-derived growth factor mRNA detection in human atherosclerotic plaques by in situ hybridization. *J Clin Invest,* 1988 ; 82 : 1134-43.

13. Rosenfeld ME, Ross R. Macrophage and smooth muscle cell proliferation in atherosclerotic lesions of WHHL and comparably hypercholesterolemic fat-fed rabbits. *Arteriosclerosis,* 1990 ; 10 : 680-7.

14. Smith JD, Trogan E. Decreased atherosclerosis in mice deficient in both macrophage colony-stimulating factor (op) and apolipoprotein E. *Proc Natl Acad Sci*, USA, 1995 ; 92 : 8264-8.

15. Mach F, Schonbeck U. 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.

16. Mallat Z, Tedgui A. Apoptosis in the vasculature : mechanisms and functional importance. *Br J Pharmacol*, 2000 ; 130 : 947-62.

17. Davies MJ. The composition of coronary-artery plaques. *N Engl J Med,* 1997 ; 336 : 1312-4.

18. Mason RP. Atheroprotective effects of long-acting dihydropyridine-type calcium channel blockers : evidence from clinical trials and basic scientific research. *Cerebrovasc Dis*, 2003 ; 16 Suppl. 3 : 11-7.